DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON C-MONOSUBSTITUIERTEN DERIVATEN DES B-DEKACHLOR-O-CARBORANS ZUR SYNTHESE BORHALTIGER, WASSERLÖSLICHER BIOLOGISCHER MAKROMOLEKÜLE FÜR DIE BOR-NEUTRONENEINFANGTHERAPIE

SYNTHESE EINES BORHALTIGEN ANTIÖSTROGENS

Vom Fachbereich Biologie/Chemie
der Universität Bremen
genehmigte
DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

vorgelegt von
Folkert Wellmann
aus
Oldenburg/Oldbg.

1985

DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON C-MONOSUBSTITUIERTEN DERIVATEN DES B-DEKACHLOR-O-CARBORANS ZUR SYNTHESE BORHALTIGER, WASSERLÖSLICHER BIOLOGISCHER MAKROMOLEKÜLE FÜR DIE BOR-NEUTRONENEINFANGTHERAPIE

SYNTHESE EINES BORHALTIGEN ANTIÖSTROGENS

Vom Fachbereich Biologie/Chemie
der Universität Bremen
genehmigte

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

vorgelegt von
Folkert Wellmann
aus
Oldenburg/Oldbg.

Für Niklas

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Detlef Gabel in der Zeit von November 1981 bis Februar 1985 im Fachbereich Biologie/Chemie der Universität Bremen angefertigt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Detlef Gabel, danke ich für die Anregung und wohlwollende Förderung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dieter Leibfritz danke ich für das rege Interesse an meiner Arbeit sowie für die Übernahme des Korreferats.

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Mai 1985

1. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Gabel
2. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Leibfritz

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
1	Zur ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie	1
1.1	Prinzip und Problematik der ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie	1
1.2	Erste Versuche zur ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie	2
1.3	Gegenwärtig diskutierte tumorspezifische Borträger	3
2	Problemstellung	9
3	Darstellung und Eigenschaften von C-substituierten Derivaten des B-Dekachlor-o-carborans	12
3.1	Darstellung von 1-substituierten 2-Hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propanen	12
3.1.1	Umsetzung von B-Dekachlor-o-carboran mit 1-substituierten 2,3-Epoxypropanen	12
3.1.2	Einführung der zur Kopplung an Biomakromoleküle geeigneten Bindungsfunktionen in 2-Hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propane	18
3.1.2.1	Einführung der primären Aminofunktion	19
3.1.2.2	Epoxidierung der ungesättigten B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate 5m und 3-Hydroxy-4-(B-dekachlor-o-carboranyl)-buten-(1)	20
3.1.2.3	Einführung der Sulfochlorid-Gruppe	21

3.1.2.4	Einführung der Isonitril-Gruppe	22
3.2	Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit Benzylbromiden	25
3.3	Darstellung von substituierten B-Dekachlor-o-carboranyl-alkyl-Verbindungen	27
3.3.1	Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit substituierten Alkylbromiden	27
3.3.2	Derivatisierung von substituierten B-Dekachlor-o-carboranyl-alkyl-Verbindungen	30
3.3.2.1	Darstellung von primären B-Dekachlor-o-carboranyl-alkyl-aminen	30
3.3.2.2	Darstellung von aliphatischen B-Dekachlor-o-carboranyl-aldehyden	31
3.3.2.3	Darstellung von B-Dekachlor-o-carboranyl-alkylbromiden	31
3.4	Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit aktivierten C-C-Doppelbindungen	32
3.5	Zur Aufreinigung von B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivaten	35
4	Borhaltige Antiöstrogene für die ^{10}B-Neutroneneinfang-therapie	39
4.1	Zur Wechselwirkung von Östrogenen und Antiöstrogenen mit östrogen-spezifischen Rezeptoren	39
4.2	Synthese des Bor-Antiöstrogens (±)-cis-1-{p-[2'-Hydroxy-3'-(B-dekachlor-o-carboranyl)propyloxy]phenyl}-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (U-23,469-M-Decloc)	45
4.3	Zum biochemischen Verhalten des Bor-Antiöstrogens U-23,469-M-Decloc	58

5	Zusammenfassung und kritische Bewertung der Ergebnisse	60
5.1	Zu den Eigenschaften von B-Dekachlor-o-carboran und C-monosubstituierten Derivaten	60
5.2	Zur Aufreinigung von B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivaten	63
5.3	Zur Anwendbarkeit borierter Antiöstrogene bei der ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie	63
6	Experimentelle Arbeiten	65
6.1	Allgemeine Bemerkungen	65
6.2	Darstellung von B-Dekachlor-o-carboran und C-substituierten Derivaten	66
6.2.1	Darstellung von B-Dekachlor-o-carboran	66
6.2.2	Darstellung der kernsubstituierten 1-Phenoxy-2,3-epoxy-propane 3	66
6.2.3	Darstellung der 1-substituierten 2-Hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propane 4 und 5	70
6.2.4	Darstellung der C-Benzyl-B-dekachlor-o-carborane 7	79
6.2.5	Darstellung der C-monosubstituierten B-Dekachlor-o-carboranyl-alkyl-Derivate	82
6.2.6	Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit aktivierten C-C-Doppelbindungen nach MICHAEL	84
6.3	Synthese des Bor-Antiöstrogens (±)-cis-1-{p-[2'-Hydroxy-3'-(B-dekachlor-o-carboranyl)propyloxy]phenyl}-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (U-23,469-M-Decloc)	86
6.3.1	Darstellung der Benzylphenylketone 12	86

6.3.2	Darstellung der α-Phenyl-β-hydroxy-acrylophenone 13	89
6.3.3	Darstellung der WITTIG-Reagenzien	90
6.3.4	Darstellung der isomeren 1,2,4-triphenylsubstituierten Buten-Derivate R-14	93
6.3.5	Darstellung der 1,2,4-triphenylsubstituierten 1-Butanone R-15	94
6.3.6	Cyclisierung der Butanone R-15a zu den Dihydro-naphthalinen R-16a	95
6.3.7	Darstellung der Tetrahydronaphthaline R-17	96
6.3.8	Umsetzung der Tetrahydronaphthaline R-17 mit Epichlorhydrin	97
6.3.9	Umsetzung des Epoxid-Derivates Me-18 mit B-Dekachlor-o-carboran zum Bor-Antiöstrogen U-23,469-Decloc (Me-19)	98
6.3.10	(±)-cis-1-{p-[2'-Hydroxy-3'-(B-dekachlor-o-carboranyl)-propyloxy]phenyl}-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (U-23,469-M-Decloc, H-19)	99
6.4	IR-Spektren	101
6.5	NMR-Spektren	118
7	Literaturverzeichnis	129
8	Formelverzeichnis	134

1 Zur ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie

1.1 Prinzip und Problematik der ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie

Die Lokalisierung von Neutroneneinfangnukliden in neoplastischen bzw. Tumorzellen und die anschließende Bestrahlung mit langsamen, für Gewebe unschädlichen Neutronen führt zu einer Kernreaktion zwischen dem Einfangnuklid und den Neutronen, die eine hochenergetische (Teilchen-) Strahlung im Zielgewebe freisetzt. Die zu erwartende Schädigung der auf diese Weise behandelten Tumorzellen sollte bei irreversiblem, d.h. letalem Ausgang zu Tumorstagnation bzw. -regression führen und somit schließlich eine erfolgversprechende Krebstherapie denkbar erscheinen lassen.

Das ^{10}B-Isotop, dessen Anteil im natürlichen Bor-Isotopengemisch etwa 20% beträgt, gehört zu den nicht radioaktiven Nukliden, die eine starke Tendenz zur Neutronenabsorption zeigen. Sein Einfangquerschnitt beträgt 3837 barn ($3837 \cdot 10^{-24}$ cm^2), ein weitaus höherer Wert als ihn andere Elemente aufweisen, aus denen sich lebendes Gewebe zusammensetzt, so daß die Kernreaktion von Neutronen mit anderen Elementen im biologischen Material eine untergeordnete Rolle für die Gesamtausbeute an Strahlungsenergie spielen sollte. Die Vorteile der ^{10}B-Neutroneneinfang-Strahlenbehandlung bestehen darin, daß die Strahlungsaktivität erst am Wirkungsort selbst durch die Zusammenführung von für sich allein gewebeunschädlichen Reaktanten initiiert wird, und daß der Wirkungsradius der hauptsächlich entstehenden Partikelstrahlung auf den Bereich einer Zelle oder deren unmittelbarer Nachbarschaft beschränkt bleibt.

Das Zusammentreffen von ^{10}B-Atomen mit langsamen (thermischen) energiearmen Neutronen resultiert in hochangeregten Bor-Zwischenkernen, die in einer Spaltungsreaktion in α-Teilchen (Helium-Kerne) und Lithium-Rückstoßkerne zerfallen. Dabei wird eine Gesamtenergie von 2,79 MeV frei, die sich vorrangig auf die Spaltprodukte überträgt und zu einem geringeren Anteil in γ-Strahlung umgewandelt wird (Fig. 1).

Trotz der hohen kinetischen Energie besitzen die schweren Partikel nur eine geringe Reichweite in biologischem Material (etwa 10 µm), so daß die

hohe Ionisierungsaktivität dieser Teilchen-Strahlung auf etwa einen Zelldurchmesser beschränkt bleibt. Der hohe Energietransfer entlang der Teilchenspuren erreicht bei der $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$-Reaktion Werte oberhalb 100 keV/µm und sollte demnach in der Lage sein, die zur letalen Schädigung von Tumorzellen notwendigen DNA-Doppelstrangbrüche zu verursachen [14,36].

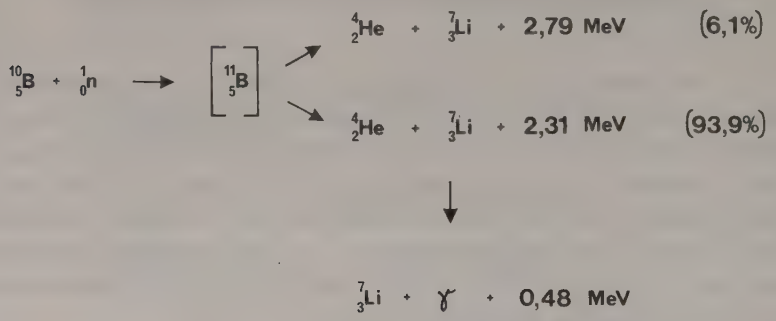


Fig. 1: Die ^{10}B-$(n,\alpha)^{7}Li$-Reaktion

Der Erfolg einer ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie hängt im wesentlichen von einer genügend hohen Konzentration des ^{10}B-Isotops in allen Teilen des Tumorgewebes bei möglichst geringem ^{10}B-Gehalt in der benachbarten gesunden Umgebung (Normalgewebe, Blut, Gefäße etc.) sowie von einem ausreichenden Neutronenfluß bis zu den selektiv akkumulierten ^{10}B-Isotopen ab.

Aus diesen Grundforderungen ergeben sich die chemischen und biochemischen Probleme bei der Suche nach geeigneten tumorselektiven Borverbindungen und die nukleartechnischen Schwierigkeiten bei der Konstruktion geeigneter Neutronenquellen mit ausreichender gut dosierbarer Gewebetiefenwirkung.

1.2 Erste Versuche zur ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie

Die grundlegende Idee zur Strahlentherapie von Tumoren durch Kernreaktion langsamer Neutronen mit Einfangnukliden im allegemeinen und und mit Bor im besonderen wurde zum ersten Mal im Jahre 1936 von LOCHER in seiner Arbeit

über "Biological Effects and Therapeutic Possibilities of Neutrons" formuliert [41]. Die ersten praktischen Versuche zur ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie bestanden in der Bestrahlung transplantierbarer, mit Borsäure behandelter Tumorfragmente in vitro [37], sowie in Experimenten am Mäusesarkom in vivo [68], dem direkt Borsäure, Lithiummetaborat oder elementares Bor in öliger Suspension injiziert wurde. Die gewonnenen Erkenntnisse wurden als durchaus positiver Hinweis auf die Realisierbarkeit der LOCHER'schen Idee gewertet und waren der eigentliche Anlaß, die Möglichkeiten der Anwendung des ^{10}B-Bestrahlungsverfahrens in der Krebstherapie zu diskutieren [67].

Im Verlauf der weiteren Forschungstätigkeit wurde offensichtlich, daß die Auswahl der zur Anwendung gebrachten Borverbindungen allein unter den Aspekten guter Wasserlöslichkeit und toxikologischer Unbedenklichkeit den gestellten Anforderungen nicht genügte und zu höchst bedenklichen Ergebnissen führte. Die Wirksamkeit der sogenannten Blut/Hirn-Schranke, ein Phänomen, das u.a. den Übertritt von Borverbindungen in normales Gehirn verhindert, aber das Eindringen in Tumorgewebe erlaubt [12], motivierte zunächst zur experimentellen Behandlung von Gehirntumoren. In der Tat hatte die Analyse der Borverteilung nach Injektion von Borax bei Hirntumor-Patienten eine deutlich bevorzugte Lokalisierung von Bor im Tumor gegenüber Normalhirn gezeigt [59]. Doch waren neben der unzulänglichen Gewebetiefenwirkung des verwendeten Neutronenstrahls insbesondere hohe Borkonzentrationen im Blut (Tumor/Blut-Borverhältnis 0,3 bis 0,8), die ernste Schäden an den Kapillargefäßen verursachten, dafür verantwortlich zu machen, daß die Versuche trotz in mehreren Fällen beobachteter Tumorregression letztlich als erfolglos zu verzeichnen waren [60].

1.3 Gegenwärtig diskutierte tumorspezifische Borträger

1.3.1 Natriummerkaptoundekahydrododekaborat

Aufgrund der nicht befriedigenden Ergebnisse richtete sich das Interesse im folgenden Zeitraum zwangsläufig auf die Suche nach geeigneten Borverbindungen, die sich selektiv an Tumorgewebe bzw. -zellen binden und dabei die Blutbahn möglichst vollständig verlassen, um ein günstigeres Tumor/Blut- bzw. Tumor/Normalgewebe-Borverhältnis zu gewährleisten, sowie auf die Optimierung

des nukleartechnischen Systems. Besondere Aufmerksamkeit erhielten zunächst Borverbindungen mit Sulfhydryl-Gruppen wegen ihrer guten Gewebebindungseigenschaften, die mindestens zum Teil auf kovalenten Bindungen der stark nucleophilen SH-Funktion an Gewebeproteine beruhen [56]. Ausführliche biologische Studien wurden besonders mit dem Merkaptoundekahydrododekaborat(2-) bzw. seinem Natriumsalz ($Na_2 B_{12} H_{11} SH$) durchgeführt [55]. Trotz einer gewissen zu berücksichtigenden Toxizität stellten diese Verbindungen die ersten Borträger dar, die nicht nur lange und fest genug im Tumorgewebe verblieben, sondern gleichzeitig auch die Blutbahn verließen. Im Tierversuch lag das Tumor/Blut-Borverteilungsverhältnis zwischen 1,4 und 20, während die Tumor/Hirn-Borverteilung von 4,4 bis über 60 reichte [55].

Zur Optimierung des nukleartechnischen Verfahrens schlugen FAIRCHILD und Mitarbeiter die Bestrahlung mit epithermischen Neutronen vor, die im Gewebe auf energieärmere Zustände heruntergebremst werden und somit als thermische Neutronen in tieferen Bereichen des Gewebes zur Wirkung gebracht werden können [7].

1.3.2 Chlorpromazin

Maligne Melanome werden gekennzeichnet durch das unkontrollierte, bösartige Wachstum von Pigmentzellen, deren spezifische Funktion in der Melanin-Synthese besteht [44]. Die selektive Bindung von Chlorpromazin sowie anderen N-substituierten Phenothiazinen an Melanin führt nach neueren Erkenntnissen zu einer biologischen Halbwertszeit von etwa 10 Tagen und zu Tumor/Blut- bzw. Tumor/Normalgewebe-Borverteilungsverhältnissen von bis zu 100 [10, 47].

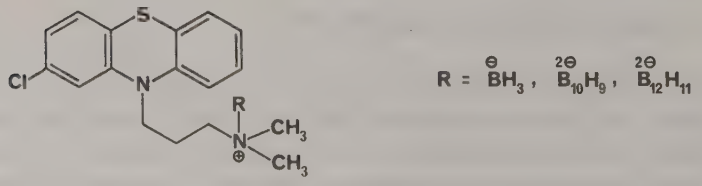


Fig. 2: Chlorpromazin und borierte Derivate

Nachdem NAKAGAWA und Mitarbeitern 1976 die Darstellung von Borderivaten dieser Verbindungen (Fig. 2) gelungen war [46], wurde zunächst in vitro die Tumorselektivität verschiedener Chlorpromazin-Borane nachgewiesen. Die Ergebnisse führten zu einer optimistischen Beurteilung dieser Verbindungen hinsichtlich ihrer Eignung zur ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie und veranlaßten ihren Einsatz bei der Behandlung von malignen Melanomen [30,45].

1.3.3 Thiouracil

Ähnlich günstige Werte in der biologischen Halbwertszeit und der Borverteilung zwischen Tumor und Normalgewebe können durch Applikation von Thiouracil (2-Merkapto-4-hydroxypyrimidin) erreicht werden [2,9], dem eine Teilnahme an der Biosynthese des Melanins zugeschrieben wird. Da eine signifikante Bindung des Thiouracils an schon vorhandenes Melanin, wie es auch in der pigmentreichen Aderhaut vorkommt, auszuschließen ist, erscheint eine erfolgreiche Therapie besonders von primären Okularmelanomen mit entsprechenden borierten Verbindungen durchaus denkbar. Ihre Darstellung steht noch aus, beschrieben sind bisher Abkömmlinge des Uracils [52].

1.3.4 Porphyrine

Auch Porphyrine zeichnen sich durch eine sehr hohe Tumorselektivität aus. Ihre Anwendung bei der Rotlicht-Phototherapie ist inzwischen üblich, bleibt jedoch wegen der starken Abschwächung des roten Lichts im Gewebe auf die Behandlung oberflächennaher Gebiete beschränkt [27]. Durch die Darstellung von geeigneten Borderivaten können Porphyrine auch der ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie zugänglich gemacht werden. HAUSHALTER gelang die direkte Synthese verschiedener meso-Tetracarboranylporphyrine durch ROTHEMUND-Kondensation von Pyrrol mit den entsprechenden Carboranyl-Aldehyden [22]. Alternativ kann die Bindung des Borrestes nachträglich an meso-Tetraphenylporphyrine über Amidfunktionen erfolgen [22,34]. Der Beitrag des Bors zum Molekulargewicht dieser Verbindungen (Fig. 3) erreicht Werte bis zu 58%. Im Zusammenhang mit den in einer Vielzahl von Tumoren beobachteten hohen Porphyrin-Konzentrationen wer-

den die Aussichten auf eine erfolgreiche Therapie bei Anwendung von Borporphyrinen durchaus günstig beurteilt [8].

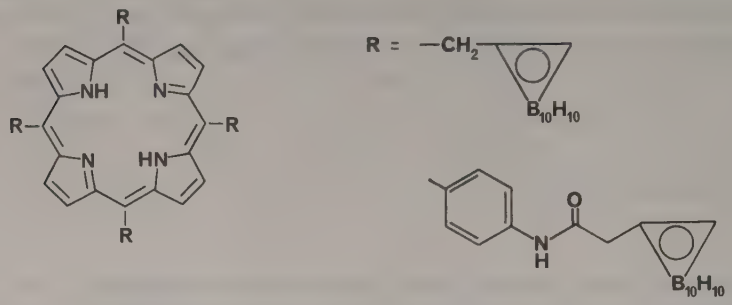


Fig. 3: Borierte Porphyrine

Weiterhin nehmen offenbar sämtliche Tumoren bestimmte Porphyrine in verstärktem Maße auf. Somit ist eine universelle Anwendbarkeit ihrer borierten Derivate - im Gegensatz zu Borabkömmlingen des Chlorpromazins bzw. Thiouracils, deren Applikationsbereich auf Melanome beschränkt bleibt - nicht auszuschließen.

1.3.5 Aminosäuren

Aminosäuren stellen eine lebensnotwendige Stoffklasse mit vielfältigen Intermediärfunktionen dar, zu denen besonders der Eiweiß- und der Kohlenhydrat-Stoffwechsel zu zählen sind. Ihr Einbau in die körperspezifischen Proteine erfolgt rasch. Unter der Voraussetzung, daß boraloge Aminosäuren bzw. borierte Aminosäurederivate ebenso zur Bildung von Peptidbindungen sowie zur Biosynthese von Makromolekülen befähigt sind, und im Zusammenhang mit der Tatsache, daß Tumorzellen einen zum Teil exzessiv gesteigerten Eiweiß-Stoffwechsel aufweisen, eröffnet sich der Ausblick auf eine Vielzahl von Möglichkeiten zur spezifischen Inkorporierung von Bor in Tumorgewebe. Da im Normalhirn keine Proteinsynthese stattfindet und infolgedessen in Therapiefall ein relativ hohes Tumor/Normalgewebe-Borverhältnis erwartet werden darf, sollte

sich in erster Linie die Behandlung von Gehirntumoren anbieten. Synthesen von boralogen Aminosäuren (Fig. 4) sind von SPIELVOGEL beschrieben worden [57].

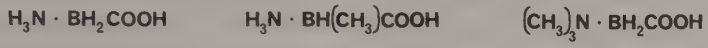


Fig. 4: Boraloge Aminosäuren

Der erhöhte Bedarf von bestimmten Gehirntumoren sowie von Melanomen an (essentiellen) aromatischen Aminosäuren, welche u.a. zur Melaninsynthese benötigt werden, hat zur Darstellung des p-Borono-phenylalanins (Fig. 5) geführt [54]. Über erste Erfolge bei vorklinischen therapeutischen Tests mit p-Borono-phenylalanin berichten MISHIMA und Mitarbeiter [45].

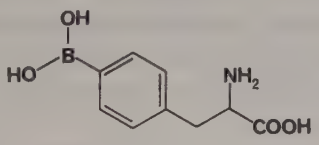


Fig. 5: p-Borono-phenylalanin

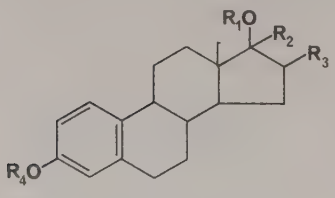
1.3.6 Antikörper

In zunehmendem Maße wird die Borierung von tumorspezifischen Antikörpern diskutiert, da somit ebenfalls selektive Anreicherungen von ^{10}B-Nukliden im Tumorgewebe erreicht werden könnten. Bei ersten Versuchen von MALLINGER und Mitarbeitern [43] sowie HAWTHORNE und Mitarbeitern [23], die sowohl borsubstituierte Aminosäurederivate als auch polyedrische Borane an Antikörper binden konnten, wurden jedoch nur sehr niedrige Borgehalte um 0,3% erzielt. Spätere Studien von SNEATH und Mitarbeitern offenbarten unzulängliche Löslichkeiten der borierten Antikörper in wäßrigen Systemen [53]. Der Einsatz geeigneter funktioneller Gruppen zur Proteinbindung (Isocyanat-, Sulfhydryl-, Carboxyl- sowie N-Hydroxysuccinimidester-Funktionen) soll diesen Problemen begegnen.

Bei der Bindung weniger hochborgeladener Makromoleküle an Antikörper wird nur ein Bruchteil der vorhandenen Bindungsstellen beansprucht. Somit könnte die Beeinflussung der spezifischen Aktivitäten der Antikörper hintangehalten werden [1,5]. Auf diese Weise sollten sich Antikörper mit einem hohen, therapeutisch wirksamen Borgehalt unter Erhalt der Löslichkeit in wäßrigen Systemen fassen lassen. Insofern scheinen Antikörper neben den oben erwähnten Porphyrinen wohl zu den am meisten geeigneten Borträgern zu zählen.

1.3.7 Steroide

Die Synthese borierter Steroide im allgemeinen und von borhaltigen Östrogenen (Fig. 6) im besonderen zur Anwendung in der ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie ist mehrfach beschrieben worden [20,33,58] und wird mit der Eigenschaft der Steroide bzw. Östrogene gerechtfertigt, bei Anwesenheit spezifischer Rezeptoren in entsprechenden Zellen über Hormon-Rezeptor-Komplexe in den Zellkern dringen zu können [28,32].



I	II	III
R_1 = Ac	R_1 = R_3 = H	R_1 = R_2 = H
R_2 = $B_{10}H_{10}$	R_2 = $-CH_2-B_{10}H_{10}$	R_3 = $B_{10}H_{10}$
R_3 = H	R_4 = CH_3	R_4 = CH_3
R_4 = Ac,H		

Fig. 6: Borierte Östrogene

Die Anwendbarkeit borierter Östrogene zur ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie sollte jedoch kritisch beurteilt werden, da ihre sehr kurzen Halbwertszeiten (etwa 90 Minuten [28,32]) eine ausreichende Blutklärung, d.h. eine therapeutisch sinnvolle Tumor/Blut-Borverteilung, offenbar nicht gewährleisten. Ferner steht noch die Klärung der Frage aus, ob die Anzahl der Rezeptoren in den Zellen überhaupt einen ausreichend hohen Borgehalt im Zellkern ermöglichen kann [25].

2 Problemstellung

Die Forderung nach einem therapeutisch wirksamen ^{10}B-Gehalt im Tumorgewebe hat die Diskussionen auf den Einsatz polyedrischer Borane zur Borierung tumorspezifischer Vehikel konzentriert, da auf diese Weise eine Vielzahl von Boratomen an das Trägermolekül gebunden werden kann. Bisher hat sich jedoch in allen Fällen gezeigt, daß mit einer zunehmenden Beladung des Trägers mit Bor im allgemeinen und mit polyedrischen Boranen im besonderen eine stark verminderte Wasserlöslichkeit des Makromoleküls einhergeht. Dieser Befund hat dazu geführt, daß das primäre Problem bei der Darstellung von für die Neutroneneinfangtherapie geeigneten Borverbindungen nicht mehr in der Synthese an sich liegt, sondern fast ausschließlich in der Einführung wasserlöslicher Eigenschaften. Alternativ zum Einbau hydrophiler Funktionen in das Borvehikel bzw. in die zur Borierung einsetzbaren Borverbindungen schlägt GABEL daher den Einsatz des polaren B-Dekachlor-o-carborans (Fig. 7) bei der Präparation wasserlöslicher borhaltiger Makromoleküle vor [15].

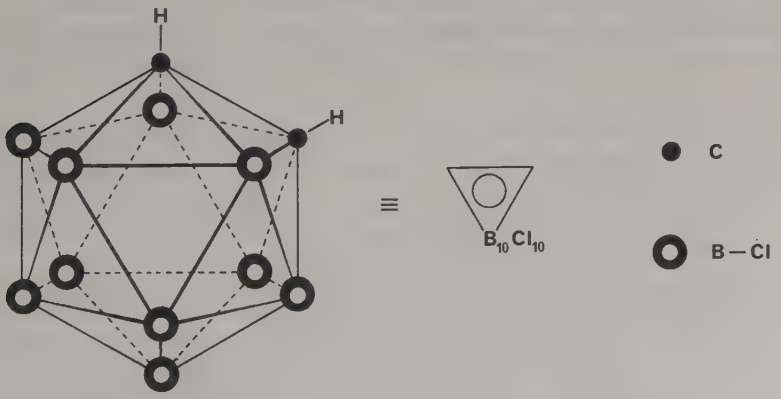
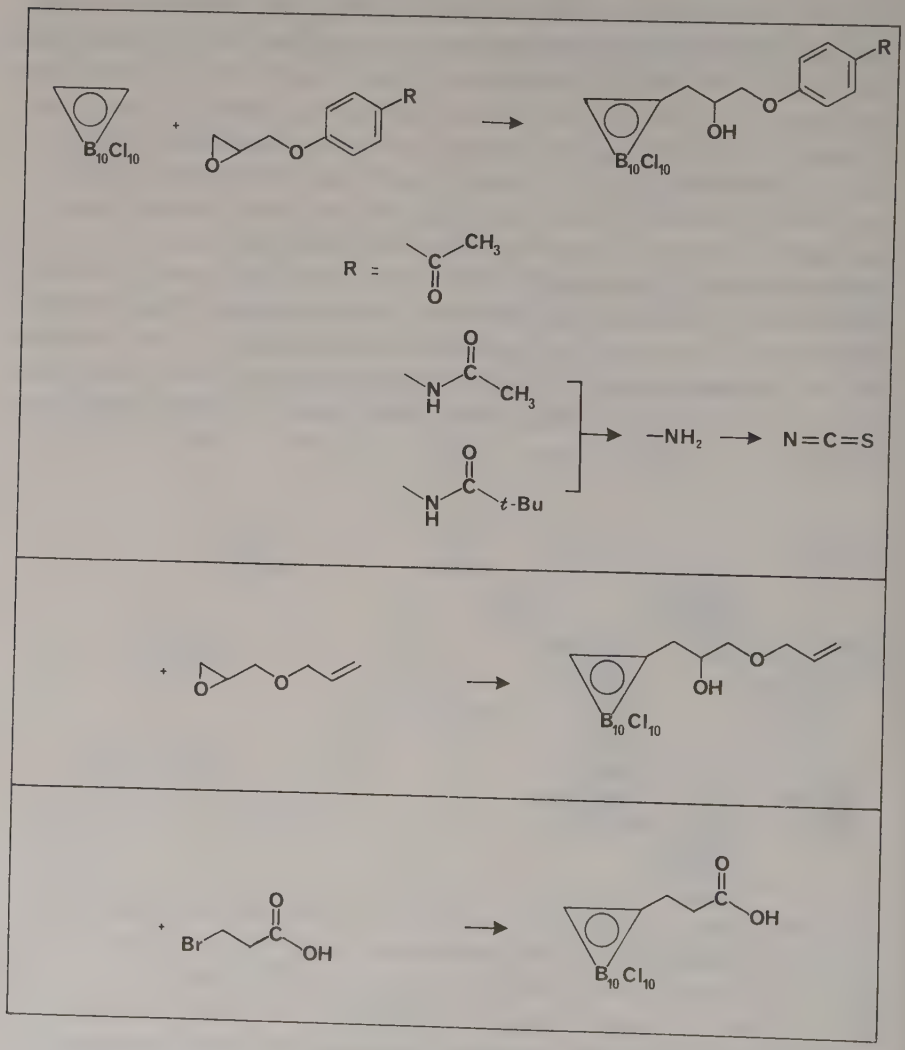


Fig. 7: B-Dekachlor-o-carboran (= Decloc)

Die Darstellung des B-Dekachlor-o-carborans sowie seine Reaktionen mit Methyljodid, Ethyljodid, Allylbromid und Benzylbromid zu mono- und disubstituierten Produkten werden von ZAKHARKIN und Mitarbeitern beschrieben [69-71].

Umsetzungen des B-Dekachlor-o-carborans mit 1-substituierten 2,3-Epoxypropanen sowie mit 3-Brompropionsäure haben zu einer Reihe von Verbindungen geführt (Tab. 1), die zum Teil mit ansprechendem Erfolg an Proteine und andere Makromoleküle (Dextran, poly-L-Lysin, Concanavalin A) mit bis zu 7 Gew.-% Bor unter Beibehaltung der Wasserlöslichkeit gebunden werden konnten [15].



Tab. 1: Bisher dargestellte B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate zur Bindung an Makromoleküle

Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, daß B-Dekachlor-o-carboran eine relativ stark CH-acide Verbindung mit einem pK_s-Wert von etwa 6,5 darstellt [70]. Seine Reaktionen lassen sich allgemein als die eines Nucleophils unter alkalischen Bedingungen formulieren. Die hohe Acidität und damit die leichte Überführbarkeit des B-Dekachlor-o-carborans in die recht gut wasserlösliche anionische Form sprechen für eine Eignung dieser Verbindung und seiner Derivate zur Bordotierung von tumorselektiven Vehikeln, sofern die Voraussetzung erfüllt ist, daß das verbliebene Proton in monosubstituierten Produkten keine wesentliche Einschränkung seiner aciden Eigenschaften erfährt.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, anhand weiterer Umsetzungen des B-Dekachlor-o-carborans mit geeigneten Reaktionspartnern die bisherigen Erkenntnisse zu den Eigenschaften dieser Verbindung zu untermauern und zu erweitern. Als Reaktionspartner sollen neben Epoxiden und Benzylhalogeniden insbesondere substituierte Alkylhalogenide sowie Verbindungen mit aktivierten C-C-Doppelbindungen zum Einsatz kommen. Die systematische Auswertung der Versuchsergebnisse soll zu einer ausführlichen Beurteilung der chemischen Reaktivität des B-Dekachlor-o-carborans und seiner dargestellten Derivate führen.

Im Verlauf der Umsetzungen sollen B-Dekachlor-o-carboran-Derivate dargestellt werden, die zur Bindung an Makromoleküle befähigt sind. Als mögliche funktionelle Gruppen sind in erster Linie die primäre aromatische bzw. aliphatische Amin- sowie die Epoxid-Funktion zu diskutieren.

Möglichkeiten zur Aufreinigung der B-Dekachlor-o-carboran-Verbindungen sollen untersucht werden und zu einem allgemein anwendbaren Verfahren bei der Reinigung dieser Produkte führen.

Ein chemisch durchführbarer Weg zu borhaltigen Antiöstrogenen ist aufzuzeigen. Zu diesem Zweck soll zunächst das UPJOHN-Antiöstrogen U-23,469 [39] als Modellverbindung synthetisiert und nach erfolgter Borierung durch ein geeignetes Verfahren in ein biologisch aktives metabolisches Derivat überführt werden. Die Möglichkeiten zur Anwendung dieses Präparats bei der ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie sind zu diskutieren.

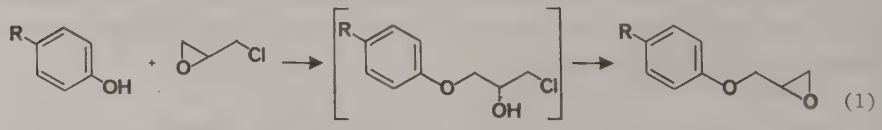
3 Darstellung und Eigenschaften von C-substituierten Derivaten des B-Dekachlor-o-carborans

3.1 Darstellung von 1-substituierten 2-Hydroxy-3-(B-Dekachlor-o-carboranyl)propanen

3.1.1 Umsetzung von B-Dekachlor-o-carboran mit 1-substituierten 2,3-Epoxypropanen

Vorbemerkung: Zur einfacheren textlichen Handhabung von Syntheseprodukten und Ausgangsverbindungen wurden diese im folgenden codiert. Die Codierung erfolgte derart, daß bestimmten Strukturelementen Zahlen zugeordnet wurden, während spezifische Substituenten eine Buchstabenkennung erhielten. Eine Übersicht der beschriebenen Verbindungen sowie ihrer Codierung ist dem Formelverzeichnis am Schluß dieser Arbeit auf Seite 134 zu entnehmen.

Die Darstellung der 1-substituierten 2,3-Epoxypropane erfolgt durch Umsetzung geeigneter Phenole mit Epichlorhydrin in alkalischem Medium nach (1).



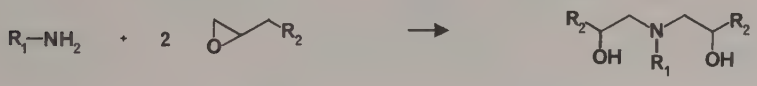
(1)

1 2j 3

Zunächst bindet das Phenol 1 über die Hydroxylgruppe an das cyclische Epoxidsystem. Dabei erfolgt die Anlagerung im Sinne der Regel von MARKOWNIKOW unter Aufspaltung des Epoxidringes zwischen dem C-1-Kohlenstoffatom und dem

Epoxidsauerstoff, so daß ein 2-substituiertes Produkt praktisch nicht entsteht. Eine in Konkurrenz ablaufende direkte Chlorwasserstoffabspaltung zwischen Hydroxylgruppe und Epichlorhydrin, die zur Veretherung am C-3-Kohlenstoff führen würde, ist zwar denkbar, tritt aber unter den herrschenden Reaktionsbedingungen wegen der höheren Reaktivität des Epoxidringes nicht ein. Das zunächst gebildete Chlorhydrin tritt bei Alkalieinwirkung nur als Intermediat auf und kondensiert sofort weiter zum entsprechenden 1-Phenoxy-2,3-epoxypropan 3.

Aminophenole erfordern vor ihrer Umsetzung mit Epichlorhydrin eine Maskierung der NH_2-Gruppe, da andernfalls der Aminstickstoff aufgrund seiner gegenüber der des Phenolsauerstoffs höheren Basizität vorrangig nach (2) in Reaktion tritt:



(2)

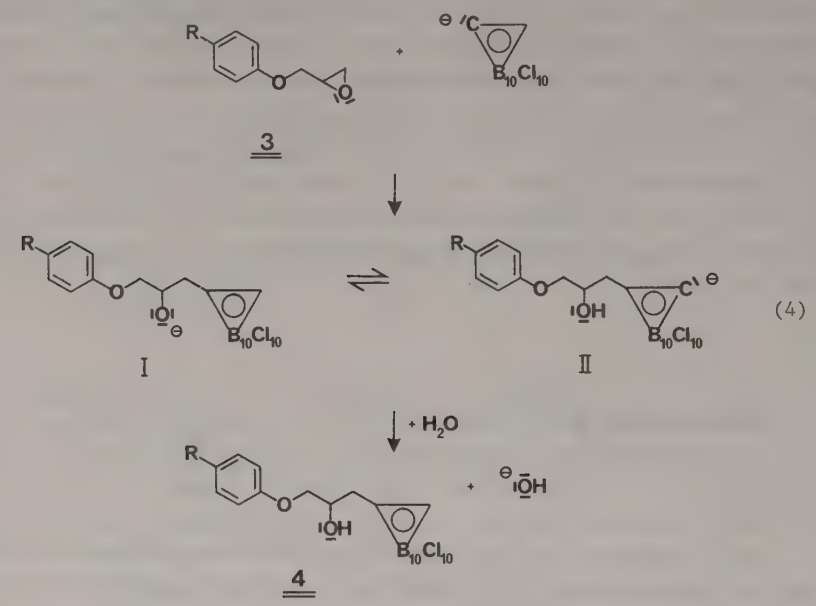
Die Überführung in die freien Aminoverbindungen erfolgt nach der Kopplung der Epoxidderivate an B-Dekachlor-o-carboran durch acidolytische Abspaltung der Schutzgruppe.

Die Identifizierung der 1-Phenoxy-2,3-epoxypropane 3 erfolgte durch Auswertung ihrer IR-Spektren und, bei beschriebenen Derivaten, durch deren Vergleich mit denen einer authentischen Probe. Alle Verbindungen zeigten beim Pyridintest auf Epoxide [42] durchweg positive Reaktionen.

Die Umsetzung von B-Dekachlor-o-carboran mit den nach (1) erhaltenen Epoxidverbindungen 3 entspricht völlig dem ersten Reaktionsschritt in (1). Das B-Dekachlor-o-carboran besitzt jedoch von vornherein keine basischen Eigenschaften, kann aber als CH-acide Verbindung leicht in die entsprechenden Alkalisalze überführt werden.

(3)

Der äquimolare Einsatz von Butyllithium führt nach (3) zum Mono-Lithiumsalz, das nunmehr mit 3 zu den 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propanen 4 reagieren kann. Generell wurde vier Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Als Reaktionsmedium diente n-Hexan.



(4)

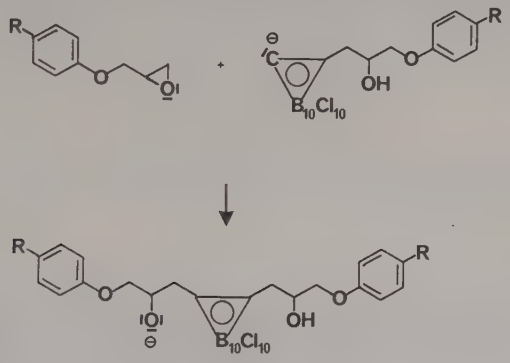
Das in (4) zunächst gebildete Anion I eines sekundären Alkohols konkurriert mit dem Carboranyl-Kohlenstoff um das (acide) Proton. Demnach läßt sich unter Kompensierung der negativen Ladung am Alkoholat-Sauerstoff durch Aufnahme eines Protons ein tautomeres Carboranyl-Anion II formulieren. Die Hydrolyse des Reaktionsgemisches führt zu dem relativ hohen pH-Wert von 10 bis 11 im wäßrigen System, aus dem 4 langsam ausfällt und nach 48 bis 72 Stunden quantitativ isoliert werden kann.

Dagegen verbleibt das B-Dekachlor-o-carboran in Lösung. Sein hydrolytisches Gleichgewicht liegt nach (5) weit auf der Seite der anionischen Form.

(5)

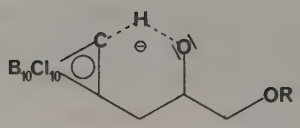
Auf diese Weise läßt sich nicht umgesetztes Lithiumsalz vom Endprodukt 4 abtrennen. Eine Beschleunigung des Fällungsprozesses durch Ansäuern der Reaktionslösung ist daher im Hinblick auf die nicht triviale Reinigung der B-Dekachlor-o-carboranyl-verbindungen nicht zu empfehlen.

Die Unlöslichkeit der Verbindungen 4 könnte zunächst auf eine im Vergleich zum B-Dekachlor-o-carboran wesentlich höhere Basizität des Carboranyl-Kohlenstoffatoms bzw. auf eine stark herabgesetzte Acidität des verbliebenen Carboranyl-Protons hinweisen. Insofern sollte auch eine Zweitsubstitution nach (6) möglich sein.



(6)

Im Verlauf der Umsetzungen wurde jedoch nur Monosubstitution beobachtet. Zudem entspricht der Induktionseffekt der Substituenten durchaus nicht dem erforderlichem Maße. Der tatsächliche Einfluß der Substituenten auf die Acidität des Carboranyl-Protons wurde durch Aufnahme von Titrationskurven bestimmt. Die daraus ermittelten pK_S-Werte liegen im Bereich zwischen 6,2 und 6,4. Sie sind nahezu identisch mit dem unter gleichen Bedingungen bestimmten Wert für das B-Dekachlor-o-carboran (pK_S = 6,3). Demzufolge bleibt die Acidität des Carboranyl-Protons auch nach der Monosubstitution uneingeschränkt erhalten. GABEL schlägt als Begründung für die herabgesetzte Löslichkeit der Verbindungen 4 eine Delokalisierung der negativen Ladung im Anion nach (7) vor, welche zu einer Erschwernis der Solvatation führen könnte [16].



(7)

Ein positiver Hinweis auf die Anwesenheit einer solchen Wasserstoffbrücke läßt sich dem IR-Spektrum des Anions entnehmen. Als Modellverbindung wurde 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (4a) in Diethylether mit einer äquimolaren Menge Butyllithium in das entsprechende Lithiumsalz überführt, welches nach der Isolierung im festen Zustand vermessen wurde, um Lösungsmitteleinflüsse von vornherein auszuschließen. Die freie Verbindung 4a zeigt im IR-Spektrum (Fig. 8) eine auffallend scharfe OH-Absorption bei 3535/cm, die eine kaum assoziierte (sekundäre) Hydroxyl-Gruppe anzeigt. Im Spektrum des Lithiumsalzes (Fig. 9) fehlt zunächst das signifikante Signal der Carboran-Wasserstoff-Bindung bei 2980/cm, während die sekundäre Hydroxyl-Gruppe nunmehr eine intensivierte, stark verbreiterte sowie deutlich in den Bereich kleinerer Wellenzahlen verschobene Absorptionsbande bei 3420/cm verursacht.

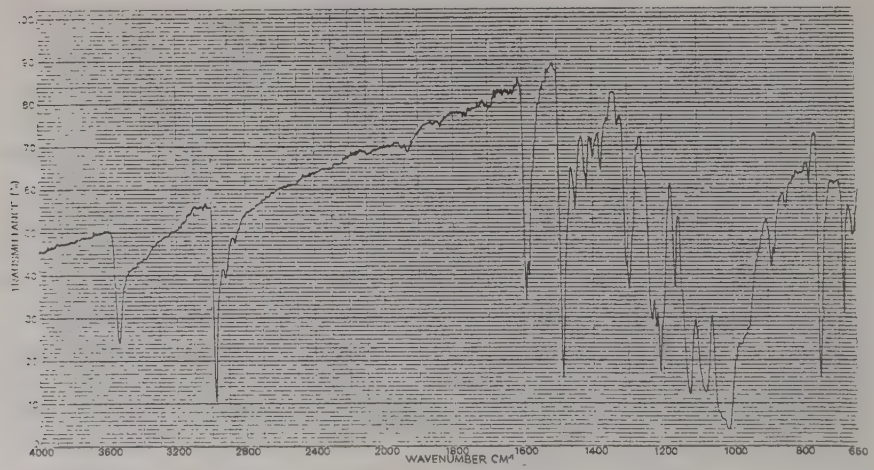


Fig. 8: IR-Spektrum von 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (4a, KBr-Pressling)

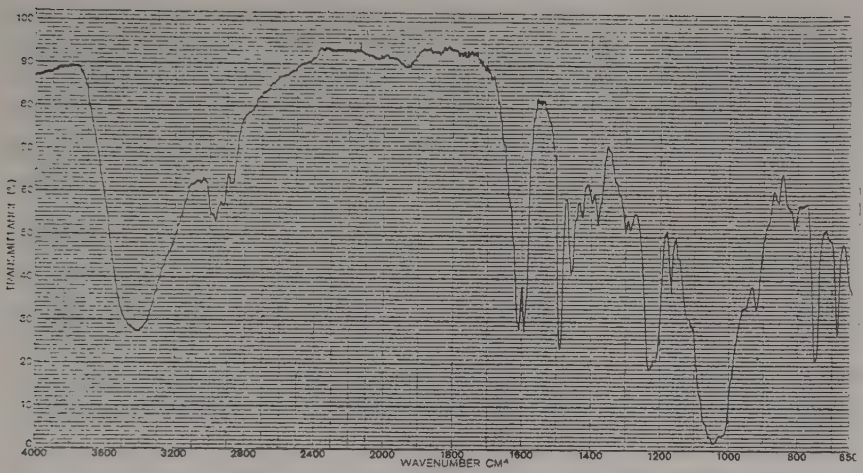


Fig. 9: IR-Spektrum vom Lithiumsalz des 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propans (KBr-Pressling)

Die Verantwortlichkeit einer solchen Ladungsdelokalisierung im Anion für die geringe Wasserlöslichkeit muß jedoch letztlich noch nachgewiesen werden.

Bei der Umsetzung der Epoxide 3 zu den B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivaten 4 ist darauf zu achten, daß nur gereinigte, d.h. von überschüssigem Epichlorhydrin sorgfältig befreite Produkte aus (1) zum Einsatz kommen. Andernfalls erfolgt in Konkurrenz die Reaktion des Epichlorhydrins nach (4) zum Chlorhydrin 1-Chlor-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (5j), dessen Anwesenheit im Reaktionsgemisch wegen der schon angedeuteten problematischen Aufreinigung der hier dargestellten Borverbindungen in erheblichem Maße stören würde.

Nach dem gleichen Verfahren lassen sich 1-X-2,3-epoxypropane (2j, k, l; mit X = Cl, Br und OH) sowie Butadienmonoxid und Allyl-2,3-epoxypropylether (2m) umsetzen.

Nach dem Umkristallisieren wurden die Produkte dünnschichtchromatographisch auf Reinheit überprüft. Die Möglichkeiten zu ihrer Identifizierung beschränken sich im wesentlichen auf die Auswertung ihrer IR- und ^{1}H-NMR-Spektren. Massenspektrometrische Untersuchungen lassen keine eindeutige Interpretation zu, da der Borkäfig unter den üblichen Bedingungen völlig unreproduzierbar fragmentiert wird.

Neben den individuellen Absorptionsbanden, die den unterschiedlichen Substituenten entsprechen, zeigen die IR-Spektren die für den chlorierten Borkäfig charakteristischen intensiven B-Cl-Valenzschwingungen um 1000/cm sowie eine leicht verbreiterte Absorption bei 3540/cm, welche der O-H-Valenzschwingung der geringfügig in Wasserstoffbrücken assoziierten sekundären Hydroxylgruppe zuzuordnen ist. Die Monosubstitution wird einerseits durch die C-H-Valenzschwingung der Carboran-Wasserstoff-Bindung um 2990/cm im IR-Spektrum, andererseits durch die charakteristische Protonenresonanz bei 6,8 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum sowie durch die Ergebnisse der Elementaranalysen hinreichend dokumentiert.

3.1.2 Einführung der zur Kopplung an Makromoleküle geeigneten Bindungsfunktionen in 2-Hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propane

Als potentielle Bindungsfunktionen an Makromolekülen wie Dextran, Concanavalin A oder poly-L-Lysin kommen in erster Linie freie Aminogruppen (bei Peptiden) oder freie bzw. zur Carbonylgruppe oxidierte Hydroxylfunktionen (bei Polysacchariden) in Betracht. Bei der Auswahl der entsprechenden funktionellen Gruppen am B-Dekachlor-o-carboran-Derivat ist zu berücksichtigen, daß die Kopplung der Borverbindung an das Makromolekül zwangsläufig in wäßrigen Systemen erfolgt. Somit sind wasserfreie Umsetzungen von vornherein ausgeschlossen. Zur Kopplung geeignet erscheinen neben der schon beschriebenen Isothiocyanat-Funktion[15] insbesondere primäre Aminoderivate sowie epoxidierte Verbindungen des B-Dekachlor-o-carborans, die nach üblichen Verfahren unter basischen Bedingungen an die entsprechenden Funktionen im Makromolekül binden können. Fernerhin sind im Falle primärer aromatischer Amine auch kernsubstituierende Kopplungen an aromatische Aminosäuren möglich, sofern die NH_2-Gruppe zuvor diazotiert wird. Kopplungen dieser Art haben den Vorteil,

daß freie proteinspezifische Funktionen nicht blockiert werden und somit eine Beeinträchtigung der physiologischen Eigenschaften des Makromoleküls weitgehend vermieden werden kann. Die Bindung von Borderivaten an Proteine nach diesem Verfahren wird zur Zeit von GABEL und Mitarbeitern anhand der Borierung des Tyrosin-Bausteins in Immunglobulinen untersucht [18].

3.1.2.1 - Einführung der primären Aminofunktion

Primäre aromatische Amino-Derivate aus 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propanen 4 lassen sich zunächst durch den Einsatz des geschützten 4-Aminophenols darstellen. Die Blockierung erfolgt allgemein durch Acylierung des Amin-Stickstoffs, dessen Nucleophilie (und Basizität) durch den -I-Effekt der Carbonylgruppe in starkem Maße herabgesetzt wird. Die Abspaltung der Acyl-Komponente findet nach der Bindung von B-Dekachlor-o-carboran an das entsprechende Epoxid 3 durch saure Hydrolyse statt. Im Falle des Formyl- sowie des Acetyl-Restes sind dabei sehr drastische Bedingungen erforderlich (mehrstündiges Sieden in konzentrierter Salzsäure). Im Hinblick auf die in den Verbindungen 4 enthaltenen sekundären Hydroxylgruppen sowie Etherbindungen und ihren zu erwartenden Nebenreaktionen (Veresterung, Dehydratisierung bzw. Etherspaltung) muß daher eine Eignung dieser Schutzgruppen skeptisch beurteilt werden.

Als geeignet erweist sich dagegen die t-Butyloxycarbonyl-Funktion, die leicht einzuführen und durch einfaches Behandeln mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan als Isobuten und Kohlendioxid abspaltbar ist.

Alternativ sollte die Darstellung der Aminoverbindung 4f durch Reduzierung der entsprechenden Nitroverbindung 4b möglich sein. Als Reduktionsverfahren dienten Umsetzungen mit Hydrazinhydrat in Gegenwart von RANEY-Nickel sowie Pd-katalysierte Behandlungen mit molekularem Wasserstoff bei Normaldruck. In Gegenwart neutralen RANEY-Nickels blieb die Reaktion auch nach mehreren Stunden aus. Bei Anwesenheit von basischem Katalysator ließ sich im komplexen Reaktionsgemisch zwar eine Aminofunktion dünnschichtchromatographisch mit üblichen Verfahren (Diazotierung-Kopplung, Behandlung mit Ninhydrin) nachweisen, doch wies das gleichzeitig in erheblichem Ausmaß entstan-

dene Hydrazinmonohydrochlorid (22 mMol gegenüber 5 mMol eingesetzter Nitroverbindung) auf eine partielle Substitution der Chloratome am Carborankäfig durch Wasserstoff.

Die Pd-katalysierte Umsetzung mit molekularem Wasserstoff unter Normaldruck verläuft in ganz ähnlicher Weise nicht eindeutig. Schon bei 7-minütiger Behandlung bei 0°C wird neben der noch unvollständigen Reduktion der Nitrogruppe eine intensive Chlorsubstitution am Borkäfig beobachtet (feuchtes Indikatorpapier im Gasraum des Reaktionsgefäßes reagiert spontan "sauer"). Das komplexe Dünnschichtchromatogramm weist bei den qualitativen Nachweisreaktionen allein vier Produkte als potentielle Aminoverbindungen aus, deren Isolierung in reiner Form sich als nicht durchführbar erwies.

Das Benzylamin 4g sollte aus dem Nitril 4c durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zugänglich sein. Die Umsetzung in Diethylether bei Raumtemperatur führte jedoch auch hier zu einem komplexen Gemisch von Verbindungen mit teilweise reduzierter Nitril-Funktion und partieller Chlorsubstitution am Borkäfig. Reduktionen mit Natrium in Isopropanol führen zu ganz ähnlichen Ergebnissen. Neben der gewünschten Reduktion der Nitrilgruppe zum Benzylamin-Derivat wird in starkem Maße eine Dechlorierung am Carborangerüst beobachtet.

Die Aminoverbindung 4f wurde dünnschichtchromatographisch auf Reinheit überprüft und durch Auswertung ihrer IR- und ^{1}H-NMR-Spektren identifiziert.

3.1.2.2 Epoxidierung der ungesättigten B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate 5m und 3-Hydroxy-4-(B-dekachlor-o-carboranyl)buten-(1)

Wegen der an der C-C-Doppelbindung des 3-Hydroxy-4-(B-dekachlor-o-carboranyl)butens wirkenden -I-Effekte des stark elektronendefizienten Borkäfigs und der Hydroxylgruppe erscheint eine Addition von Sauerstoff unter Oxiranbildung von vornherein erschwert. Versuche mit 30%igem Wasserstoffperoxid in Eisessig oder Ameisensäure führten zur spontanen (exothermen) Spaltung des Borkäfigs. Umsetzungen mit Perbenzoesäure, Monoperphthalsäure sowie p-Nitroperbenzoesäure bei 0° C erhalten zwar die B-Dekachlor-o-carboran-Struktur, wobei das Reaktionsgemisch bei der dünnschichtchromatographischen Analyse po-

sitive Reaktionen im Pikrinsäure-Test [13] zeigt; eine Isolierung des Produktes gelang jedoch nicht, so daß ein Nachweis seiner Identität als Epoxid noch aussteht.

Der Allylether 5m verhält sich ganz analog. Oxidationen mit Perbenzoesäure in Diethylether führen beim Pyridin-Test [42] wohl zur charakteristischen Farbreaktion. Die Anwendbarkeit dieses Verfahrens zum Nachweis des vermuteten Epoxids 5n bleibt jedoch in Frage gestellt, zumal die Ausgangsverbindung 5m ebenfalls positive Reaktionen zeigt. Versuche zur Borierung von poly-L-Lysin bzw. Concanavalin A unter Verwendung ungereinigter Reaktionsprodukte zeigten bei der Analyse Borgehalte bis zu 7 Gew.-% im Makromolekül [15]. Die Ergebnisse können aber aufgrund der großen Streuung der Meßwerte kaum als reproduzierbar angesehen werden.

Die Behandlung der Halogenhydrine 5j und 5k mit Natronlauge, die nach (1) zur entsprechenden Epoxidverbindung führen sollte, verläuft nicht in der gewünschten Weise, sondern liefert fast ausschließlich das Dihydroxy-Derivat 51.

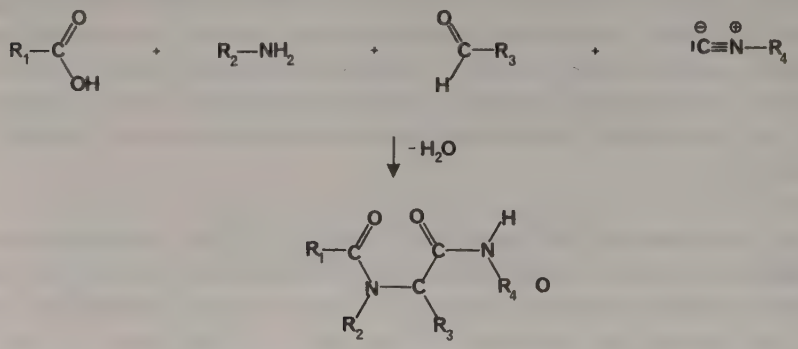
3.1.2.3 Einführung der Sulfochlorid-Gruppe

Eine zusätzliche Möglichkeit zur Kopplung von B-Dekachlor-o-carboran-Derivaten an Makromoleküle sollte die Sulfochlorid-Funktion darstellen, die durch Ausbildung von Sulfonamid-Bindungen mit freien oder auch substituierten Amino-Gruppen des Makromoleküls reagieren kann.

Durch Umsetzung mit Chlorsulfonsäure ist das 1-(p-Chlorsulfonylphenoxy)-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan 4h direkt aus 4a darstellbar. Das Produkt wurde dünnschichtchromatographisch auf Reinheit überprüft. Zur Identifizierung dienten IR- sowie ^{1}H-NMR-Spektren. Im IR-Spektrum tritt das der C-H-Valenzschwingung des carboran-gebundenen Wasserstoffs entsprechende Signal bei 3005/cm auf, während die Absorptionen bei 1370/cm und 1160/cm die Anwesenheit einer $-SO_2$-Gruppierung belegen. Die Wechselwirkung des Hydroxyl-Wasserstoffs mit den schwefel-gebundenen Sauerstoffatomen wird durch die Verbreiterung des O-H-Valenzsignals bei 3550/cm verdeutlicht.

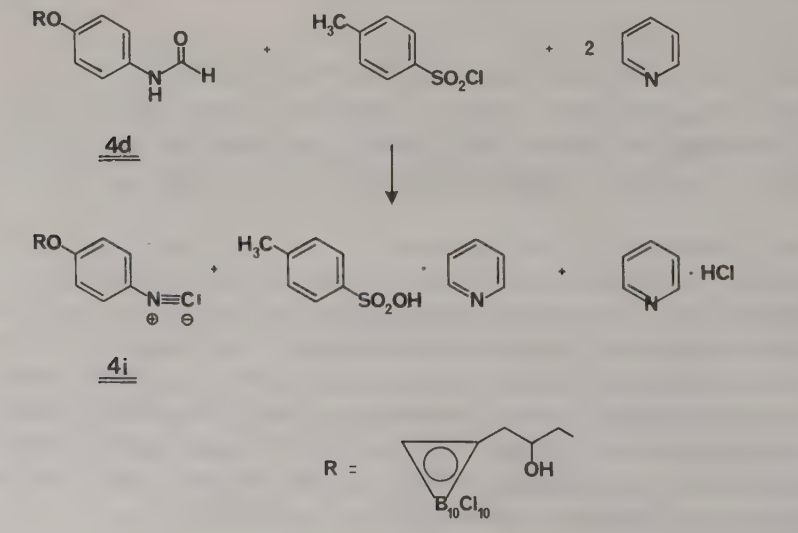
3.1.2.4 Einführung der Isonitril-Gruppe

Isonitril-Derivate können im Sinne der bei Peptid-Synthesen gebräuchlichen 4-Komponenten-Kondensation (UGI-Reaktion) [64] nach (8) an Aminosäuren bzw. Proteine gebunden werden.

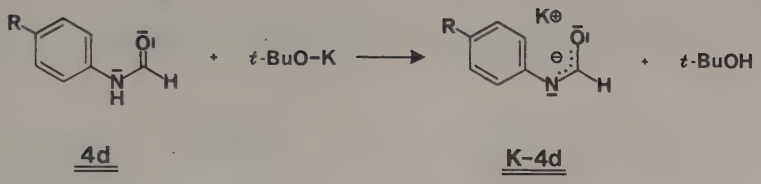


(8)

Versuche zur Darstellung des Isonitrils 4i durch Pyridin-katalysierte Umsetzung des formylierten Aminoderivates 4d mit p-Toluolsulfochlorid nach (9) [65] schlugen ebenso fehl wie die Dehydratisierung mit Phosphoroxychlorid in Gegenwart von t-Butylat als Base (10) [65].

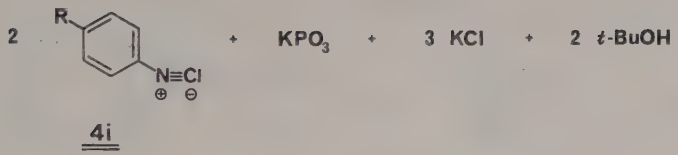


(9)



4d K-4d

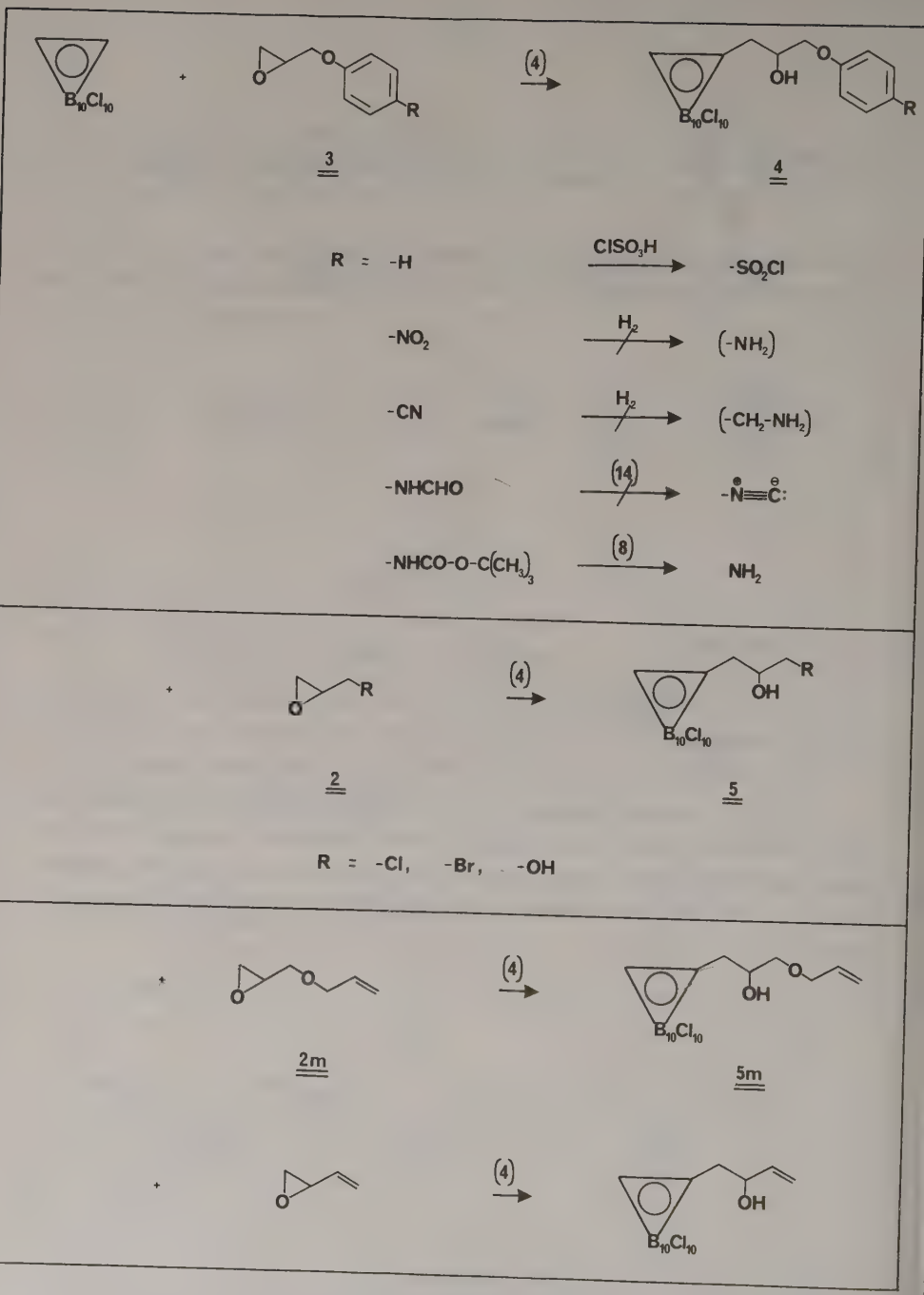
2 K-4d + $POCl_3$ + 2 t-BuO-K (10)



4i

Als Grund für das Mißlingen der Umsetzungen können Wechselwirkungen des stark basischen Isonitril-Kohlenstoffs mit den aciden Carboranyl-Protonen unter Rückbildung der Ausgangsprodukte nicht ausgeschlossen werden. Daneben ist die Identität des Ausgangsproduktes 4d als Formamido-Derivat nicht gesichert.

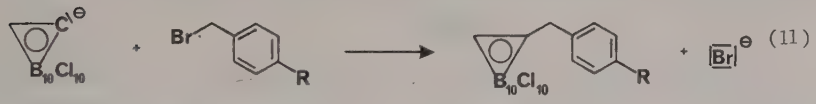
Eine Übersicht der Verbindungen aus Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit substituierten 2,3-Epoxypropanen ergibt sich aus Tab. 2.



Tab. 2: B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate durch Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit Epoxiden

3.2 Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit Benzylbromiden

Aufgrund der Polarisierung der Kohlenstoff-Halogen-Bindung lassen sich Benzylhalogenide im allgemeinen sowie Benzylbromide im besonderen leicht nucleophil angreifen. Demnach sollte sich auch das B-Dekachlor-o-carboran nach vorangegangener Deprotonierung mit diesen Verbindungen im Sinne einer nucleophilen Substitution umsetzen lassen. Im Gegensatz zu den Reaktionen des Lithiumsalzes mit Epoxiden nach (4), die schon bei 0°C schnell ablaufen, erfordern die Umsetzungen mit Benzylbromiden nach (11) jedoch wesentlich drastischere Bedingungen. Allgemein wurde vier Stunden in siedendem n-Hexan umgesetzt.



(11)

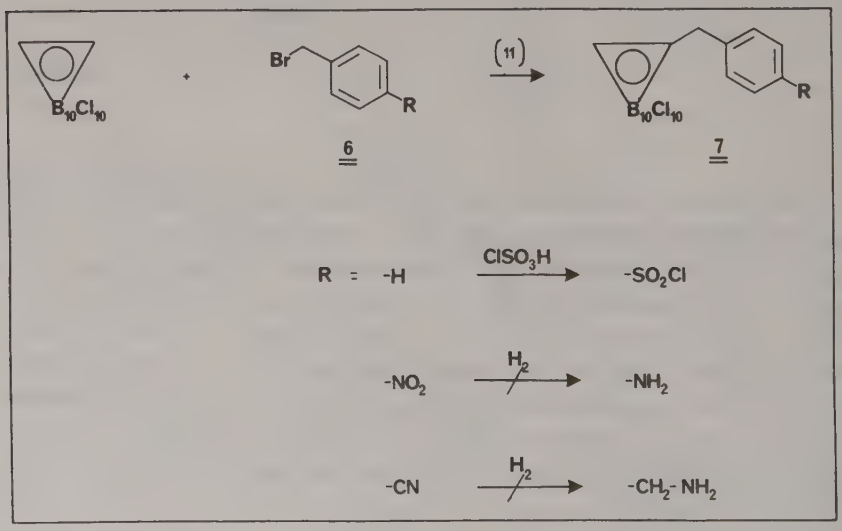
6 7

Zum Einsatz kamen Benzylbromid (6a), p-Nitrobenzylbromid (6b) sowie das durch radikalische Bromierung von p-Tolunitril mit N-Bromsuccinimid dargestellte α-Brom-4-tolunitril (6c). Die Darstellung von Aminoderivaten sollte aus der Nitroverbindung 7b sowie aus dem Nitril 7c durch Reduktionsverfahren analog 3.1.2.1 erfolgen. Wie schon dort beschrieben, führten die Umsetzungen auch in diesen Fällen nur zu gänzlich uneinheitlichen, nicht aufzureinigenden Gemischen von Verbindungen mit teilweise reduzierter Nitro- bzw. Nitril-Funktion und partiell hydriertem Borkäfig. Die Chlorsulfonierung von C-Benzyl-B-dekachlor-o-carboran (7a) analog 3.1.2.3 gelingt glatt und führt zum entsprechenden Sulfochlorid 7h.

Die C-Benzyl-B-dekachlor-o-carborane 7 wurden säulenchromatographisch gereinigt. Ihre Identifizierung erfolgte durch Auswertung ihrer IR- und ^{1}H-NMR-Spektren.

Die C-H-Valenzschwingung der Carboran-Wasserstoff-Bindung absorbiert im Falle der Verbindungen 7a, 7b sowie 7h im "normalen" Bereich bei 3000/cm, während das entsprechende Signal des Nitril-Derivats 7c unter Intensivierung geringfügig in den Bereich kleinerer Wellenzahlen bei 2980/cm verschoben ist. Ausschlaggebend dafür ist die auch schon von LEITES und Mitarbeitern[40] am unsubstituierten B-Dekachlor-o-carboran festgestellte Neigung des Carboranyl-Protons, mit freien Elektronenpaares von Stickstoffatomen Wasserstoffbrücken-Bindungen einzugehen.

Eine Übersicht der durch Umsetzung von B-Dekachlor-o-carboran mit Benzylbromiden dargestellten Derivate ergibt sich aus Tab. 3.

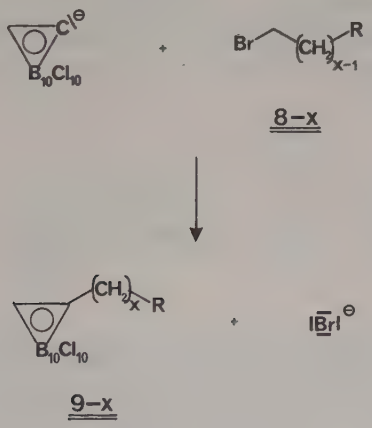


Tab. 3: C-Benzyl-B-dekachlor-o-carborane aus Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit Benzylbromiden

3.3 Darstellung von substituierten C-Alkyl-B-dekachlor-o-carboranen

3.3.1 Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit substituierten Alkylbromiden

Analog 3.2 läßt sich B-Dekachlor-o-carboran auch mit substituierten Alkylbromiden im Sinne einer nucleophilen Substitution umsetzen. Unter den gewählten Bedingungen verläuft die Reaktion (12) bimolekular.

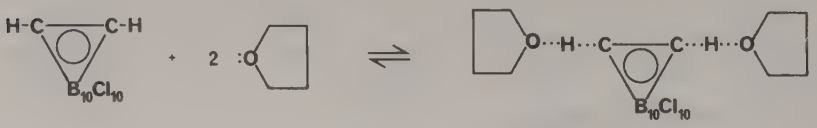


(12)

Zur Darstellung der C-Alkyl-B-Dekachlor-o-carborane 9-x wurde wie folgt verfahren:

Aus 2 mMol B-Dekachlor-o-carboran wurde zunächst durch Zugabe einer äquimolaren Menge Butyllithium nach (3) das Mono-Lithiumsalz hergestellt. Anschließend wurde mit 2 mMol des Alkylbromids 8-x versetzt. Nach dreistündigem Sieden unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und die Umsetzung quantitativ erfaßt. Als Lösungsmittel kamen Ethanol, Tetrahydrofuran, Diethylether sowie n-Hexan zum Einsatz.

Bei der analytischen Aufarbeitung stellte sich zunächst heraus, daß mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels der Umsatz abnahm. Obwohl das Lithiumsalz des B-Dekachlor-o-carborans in Ethanol und Tetrahydrofuran gut löslich, in Diethylether nur sehr wenig und in n-Hexan unlöslich ist, wurden die relativ höchsten Ausbeuten bei der inhomogenen Reaktionsführung in n-Hexan verzeichnet. Ähnliche Größenordnungen im Umsatz traten bei der ebenfalls inhomogenen Reaktion in Diethylether zutage, während aus dem homogenen ethanolischen Reaktionsgemisch nur sehr geringe Ausbeuten an alkyliertem B-Dekachlor-o-carboran (9-x) isoliert werden konnten. In Tetrahydrofuran schließlich konnte überhaupt keine Reaktion im gewünschten Sinne mehr festgestellt werden. Da bei S_N2-Reaktionen eine zunehmende Polarität des Lösungsmittels durch die erhöhte Stabilisierung der Edukte eine Zunahme der Energieniveau-Differenzen zwischen Übergangszustand und Edukten bewirkt, ist dieser Befund zunächst verständlich. Für das völlige Ausbleiben der Reaktion in Tetrahydrofuran ist jedoch ausschließlich die Bildung von stabilen kristallinen Addukten des B-Dekachlor-o-carborans mit dem Lösungsmittel nach (13) verantwortlich [40], welche die Darstellung des Lithiumsalzes nach (3) gar nicht erst zulassen.



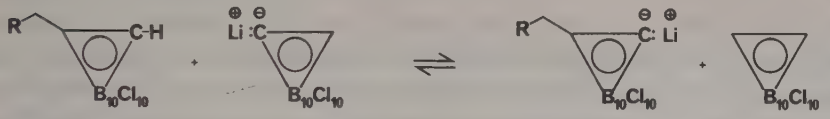
(13)

Neben den Lösungsmitteleinflüssen zeigt der Reaktionsumsatz naturgemäß eine starke Abhängigkeit von der Alkylkettenlänge in den Ausgangsverbindungen 8-x. Aufgrund der -I-Effekte der Substituenten, die der Polarisierung der C-Br-Bindung entgegenwirken, ließen sich Bromacetonitril (8c-1) überhaupt nicht und Bromacetaldehyddiethylacetal (8f-1) nur in sehr geringem Maße (4%) nach (11) umsetzen. Die Ethylderivate 3-Brompropionitril (8c-2) sowie 3-Brompropionsäureethylester (8e-2) ermöglichten dagegen schon erheblich gesteigerte Umsätze (32 bzw. 52%), während die Reaktionen mit 4-Brombutyronitril (8c-3) und N-(3-Brompropyl)-phthalimid (8h-3) die relativ höchsten Ausbeuten (47 bzw. 65%) erbrachten.

Eine Beschleunigung der Umsetzungen durch Zusatz von Kronenethern als Phasen-Transfer-Katalysatoren ist kaum zu erreichen, da diese wohl die Reaktivität des Nucleophils erhöhen, aber keinen Einfluß auf die Ablösung des

Bromid-Ions, die im unpolaren Reaktionsmedium letztlich geschwindigkeitsbestimmend bleibt, ausüben.

Eine Zweitsubstitution am B-Dekachlor-o-carboran war, dem geringen Einfluß der -I-Substituenten auf das unsubstituierte Kohlenstoffatom entsprechend, im Verlauf der Umsetzungen nicht zu beobachten, sollte aber bei C-Methyl-B-dekachlor-o-carboranyl-Derivaten nach (14) infolge der durch den elektronenziehenden Effekt des Erstsubstituenten erhöhten Acidität des carboran-gebundenen Wasserstoffs denkbar sein.



9-1 Li-9-1 (14)

Li-9-1

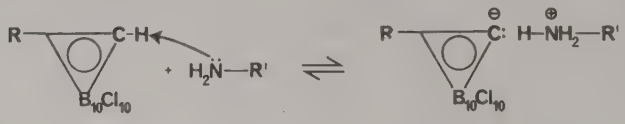
Die dargestellten Verbindungen wurden säulenchromatographisch gereinigt. Ihre Identifizierung erfolgte durch Auswertung ihrer IR- und ^{1}H-NMR-Spektren. In den IR-Spektren der C-Ethyl- und C-Propyl-B-dekachlor-o-carborane fällt eine Verschiebung der Valenzschwingungsbande der Carboran-Wasserstoff-Bindung um etwa 50/cm in den Bereich kleinerer Wellenzahlen auf. Verantwortlich dafür ist die von LEITES und Mitarbeitern [40] schon beschriebene Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen aciden Carboranyl-Protonen und basischen Heteroatomen. Die ^{1}H-NMR-Spektren zeigen die charakteristische Resonanz des Carboranyl-Protons bei 6,8 ppm und belegen die Monosubstitution. Die Methylen-Protonen erscheinen im Gegensatz zu den Ausgangsverbindungen 8-2 bzw. 8-3 nahezu identisch und demzufolge als Singulett zwischen 3 und 3,4 ppm.

3.3.2 Derivatisierung von substituierten C-Alkyl-B-dekachlor-o-carboranen

3.3.2.1 Darstellung von primären B-Dekachlor-o-carboranyl-alkylaminen

Primäre aliphatische Amino-Derivate des B-Dekachlor-o-carborans sollten sich zunächst gemäß 3.1.2.1 aus den Nitrilverbindungen 9c-2 und 9c-3 durch Reduktion mit Lithiumalanat sowie mit Natrium in Isopropanol gewinnen lassen. Die Sensibilität des chlorierten Borkäfigs gegenüber Hydrogenolyse verhinderte aber auch hier eine eindeutige Reaktionsführung. Die Darstellung von Aminoverbindungen wird jedoch möglich, wenn Alkylbromide mit maskierter Amino-Funktion in die Umsetzungen eingebracht werden. Als besonders geeignet hat sich das N-(3-Brompropyl)phthalimid (8h-3) erwiesen, das sich mit dem Lithiumsalz des B-Dekachlor-o-carborans in 65%iger Ausbeute umsetzen läßt. Die Abtrennung von nicht umgesetztem B-Dekachlor-o-carboran gelingt leicht durch einmaliges Umkristallisieren in Chloroform. Die Spaltung des Imids in 80%iger Hydrazinhydrat-Lösung bei 50° C verläuft quantitativ, das Amino-Derivat fällt beim Verdünnen der Reaktionslösung mit der zehnfachen Menge Wasser in relativ reiner kristalliner Form aus und kann problemlos säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

Die Identifizierung des Reaktionsproduktes als primäres Amin 9d-3 wird allerdings in erheblichem Maße erschwert durch die Ausbildung relativ stabiler salzartiger Addukte infolge der starken Assoziation des aciden Carboran-Wasserstoffs mit den relativ stark basischen Stickstoffatomen nach (15) [40].



(15)

Im IR-Spektrum (IR-28) fällt zunächst das nahezu völlige Fehlen der charakteristischen, dem verbliebenen Carboranyl-Proton entsprechenden Valenzschwingungsbande bei 3000/cm auf. Das Ausbleiben ist jedoch mit Sicherheit nicht auf Disubstitution zurückzuführen, sondern ausschließlich mit der starken Wechselwirkung des Protons mit dem Aminstickstoff zu erklären. Dieser Befund schlägt sich auch in dem Auftreten von breiten Absorptionen um 2950

und 1900/cm sowie bei 1610 und 1490/cm nieder, die den N-H-Valenz- bzw. N-H-Deformationsschwingungen protonierter primärer Amine zuzuordnen sind. Die beiden Signale bei 3300 und 3250/cm entsprechen der symmetrischen bzw. asymmetrischen Valenzschwingung nicht protonierter primärer Amine.

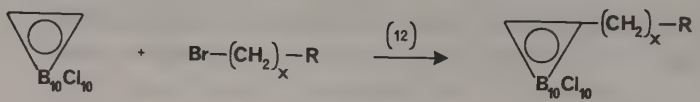
3.3.2.2 Darstellung von aliphatischen B-Dekachlor-o-carboranyl-aldehyden

Im Hinblick auf die Synthese borhaltiger Porphyrine durch ROTHEMUND-Kondensation ist die Synthese von B-Dekachlor-o-carboranyl-aldehyden durchaus sinnvoll. Eine Möglichkeit zur Darstellung sollte sich durch die Acidolyse von acetalisierten Derivaten ergeben. Das Acetal 9f-1 entstand jedoch nur in sehr geringer Ausbeute (49 mg). Auf eine Spaltung zum entsprechenden Acetaldehyd 9g-1, die mit Salzsäure/Eisessig möglich sein sollte, und die am nicht chlorierten Borderivat bereits erfolgreich durchgeführt wurde [35], ist daher verzichtet worden.

3.3.2.3 Darstellung von B-Dekachlor-o-carboranyl-alkylbromiden

Ebenso wie Aldehyd-Verbindungen des B-Dekachlor-o-carborans sind seine Alkylbromide für die Darstellung von Borporphyrinen interessant, da sie durch einfache WILLIAMSON-Veretherung an phenolische Porphyrin-Derivate zu binden sein sollten. Durch Veresterung des Alkohols 3-(B-Dekachlor-o-carboranyl)-propanol (9a-3) mit Bromwasserstoff sollte das Bromid fassbar sein. Es gelang jedoch nicht, das Lithiumsalz des B-Dekachlor-o-carborans mit 3-Brompropanol umzusetzen.

Eine Übersicht der dargestellten substituierten C-Alkyl-B-dekachlor-o-carborane ergibt sich aus Tab. 4.



8-x

9-x

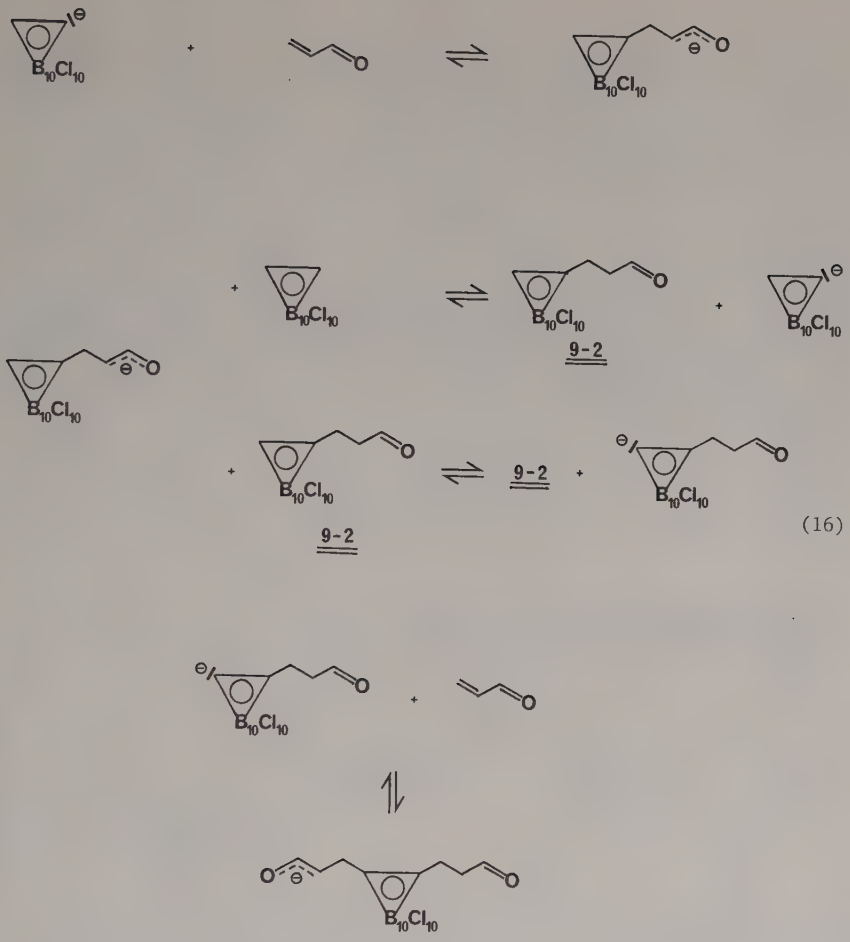
R	x
-OH	~~1~~
-CN	~~1~~, 2, 3
-COOEt	2
$-CH(OEt)_2$	1
$-N(CO)_2C_6H_4$	3

R	x
-Br	~~1~~
$-CH_2-NH_2$	2, 3
-CHO	~~1~~
$-NH_2$	3

Tab. 4: Substituierte C-Alkyl-B-dekachlor-o-carborane

3.4 Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit aktivierten C-C-Doppelbindungen

Als CH-acide Verbindung sollte sich B-Dekachlor-o-carboran - nach vorgelagerter Deprotonierung - im Sinne einer MICHAEL-Addition nach (16) an aktivierte C-C-Doppelbindungen addieren lassen. Aufgrund der Anwesenheit zweier acider Protonen im B-Dekachlor-o-carboran ist jedoch zu erwarten, daß die Umsetzungen nicht zu einheitlichen Produkten führen. Da sich das intermediär entstehende Carbanion durch Deprotonierung nicht nur des unsubstituierten B-Dekachlor-o-carborans sondern auch des bereits umgesetzten Produktes stabilisieren kann, ist in verstärktem Maße mit Disubstitution zu rechnen.



(16)

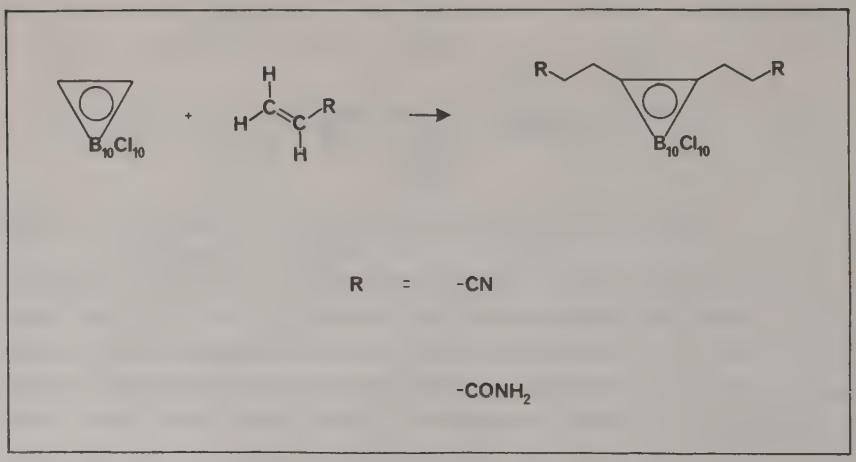
Als MICHAEL-Akzeptoren kamen Acrylnitril, Acrylamid sowie Acrolein in jeweils 2 mmolaren Ansätzen zum Einsatz. Umgesetzt wurde in absolutem Ethanol bei 50 bzw. 20° C, in n-Hexan bei 30°C sowie in siedendem Diethylether über einen Zeitraum von jeweils 16 Stunden. Die Katalyse der Reaktion erfolgte jeweils durch Zugabe eines Tropfens einer 1,5%igen Butyllithium-Hexan-Lösung.

Bei der Aufarbeitung der Reaktionsprodukte konnte in allen Fällen (mit Ausnahme der Umsetzungen mit Acrolein) ausschließlich Disubstitution beobachtet werden. Eine Beeinflussung des Reaktionsgeschehens in Richtung Monosubstitution zeigten weder die Wahl des Lösungsmittels noch die Reaktionstempe-

ratur noch ein Überschuß an eingesetztem B-Dekachlor-o-carboran. Die Umsetzungen mit Acrolein führten zu einem komplexen Gemisch von Reaktionsprodukten, dessen Fraktionierung nicht möglich war.

Die Produkte wurden dünnschichtchromatographisch auf Reinheit überprüft und anhand ihrer IR- und ^{1}H-NMR-Spektren identifiziert. In den IR-Spektren (IR 29 und IR 30) finden sich neben den B-Cl-, B-C- sowie den aliphatischen C-H-Valenz- bzw. Deformationsschwingungen nur noch die den jeweiligen Substituenten zuzuordnenden Banden wieder. Das Absorptionssignal des Carboranyl-Protons fehlt völlig, entsprechend bleibt die Resonanz bei 6,8 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum (NMR-21 und NMR-22) aus.

Eine Übersicht der durch MICHAEL-Addition dargestellten C,C'-Dialkyl-B-Dekachlor-o-carborane ergibt sich aus Tab. 5.



Tab. 5: Disubstituierte B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate aus Umsetzungen von B-Dekachlor-o-carboran mit aktivierten C-C-Doppelbindungen nach MICHAEL

3.5 Zur Aufreinigung von B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivaten

Zur eindeutigen Identifizierung der dargestellten Borverbindungen, sowie um nach der Bindung geeigneter B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate an spezifische Makromoleküle eine genaue Analyse des Borierungsgrades sowie eine sinnvolle Reproduzierbarkeit der Borierung zu gewährleisten, ist eine sorgfältige Reinigung der eingesetzten Carboranyl-Verbindungen zwingend erforderlich. Da bei der Synthese der Borderivate Umsätze von bestenfalls 70% zu verzeichnen sind, ergibt sich das Hauptproblem bei der Aufreinigung aus der Abtrennung nicht umgesetzten B-Dekachlor-o-carborans von den jeweils gewünschten Reaktionsprodukten.

Allein durch Umkristallisierung ist eine vollständige Trennung nicht zu erreichen. Daneben kann bei Operationen dieser Art nicht verlustfrei gearbeitet werden, was bei den ohnehin sehr kleinen Ansätzen zu erheblich reduzierten Ausbeuten führt und daher aufgrund der zeit- und kostenintensiven Derivatisierung der zudem kostspieligen Ausgangsverbindung o-Carboran nicht im Sinne rationellen Arbeitens liegt. Als Möglichkeit zur (verlustfreien) Aufreinigung der Bor-Derivate kommen daher ausschließlich chromatographische Verfahren in Betracht.

Zunächst wurde als stellvertretendes Trennproblem ein Modellgemisch aus 1b, 2b, 4b und B-Dekachlor-o-carboran, also im wesentlichen Ausgangs- und Endprodukte der Synthese von 1-(p-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (4b) nach (1) bzw. (4), unter HPLC-Bedingungen untersucht. Da aufgrund der schon mehrfach erwähnten beträchtlichen C-H-Acidität der Borverbindungen starke Wechselwirkung der Carboranyl-Protonen mit den Silanol-Gruppen des als Matrix gewählten Kieselgels erwartet werden mußten, wurde RP-Material zur Säulenfüllung eingesetzt, um die Retentionszeiten der Bor-Derivate in vernünftigen Grenzen zu halten. Als mobile Phase dienten Acetonitril/Wasser- bzw. Methanol/Wasser-Systeme. Die Aufnahme der Chromatogramme wurde durch UV-Absorption monitorisiert. Allerdings empfiehlt sich wegen der sehr geringen UV-Aktivität der Borverbindungen eher eine refraktometrische Detektion des Eluats.

Im Verlauf der Untersuchungen stellte sich schließlich heraus, daß die besten Trennergebnisse mit einem Acetonitril/Wasser-System bei 45%igem Acetonitril-Anteil erzielt wurden (Fig. 10), während Methanol/Wasser-Gemische keine befriedigende Auftrennung ermöglichten, da die Unterschiede in den Retentionszeiten besonders der Bor-Verbindungen in allen Fällen zu gering ausfielen.

Dieser Befund sollte sich im wesentlichen mit der ausgeprägten Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung zwischen dem an sich hydrophoben Bor-Derivat und dem Alkohol erklären lassen. Diese Assoziation geht soweit, daß sich die Reihenfolge in der Fraktionierung mit reinem Methanol als Laufmittel umkehrt und zuerst die Borverbindungen eluiert werden. Ein ähnliches Verhalten findet sich auch bei dem Einsatz von reinem Acetonitril, der ebenso dazu führt, daß die borierten Produkte die kürzesten Retentionszeiten aufweisen.

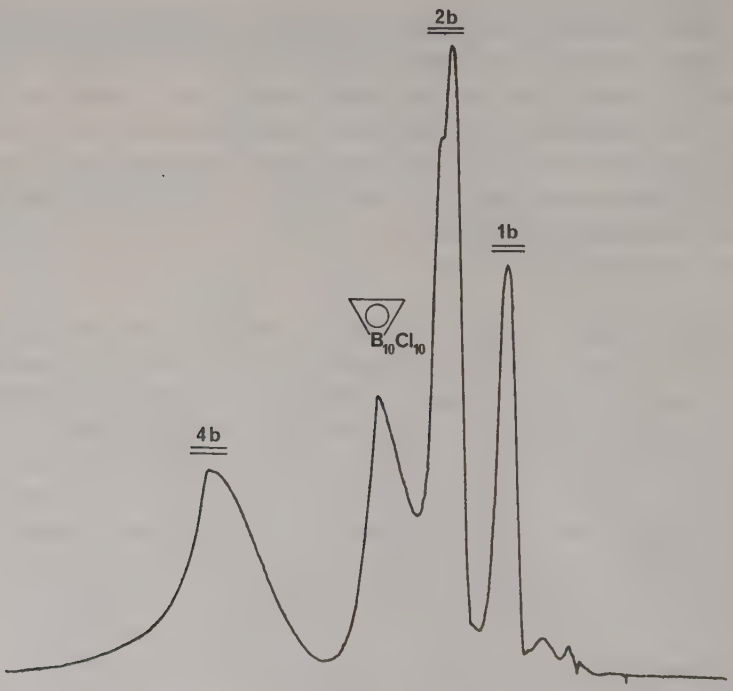


Fig.10: HPL-Chromatogramm des Trennproblems 1b, 2b, 4b und B-Dekachlor-o-carboran

In den Chromatogrammen fällt auf, daß die Borverbindungen oftmals zu einem erheblichen "Schwanzen" neigen und somit die Aufreinigung erschweren, sofern sie nicht innerhalb der letzten Fraktion eluiert werden.

Die analytische Lösung des untersuchten Trennproblems sollte - gegebenenfalls unter geringfügiger Variation der Trennbedingungen - ein allgemein anwendbares Verfahren zur Abtrennung synthetisierter Bor-Derivate von den eingesetzten Ausgangsmaterialien darstellen. Sein Einsatz im präparativen Maßstab wurde nicht untersucht, sollte aber problemlos zu realisieren sein.

Neben dem HPLC-Verfahren wurde das Verhalten der Borverbindungen unter dünnschichtchromatographischen Bedingungen untersucht, da mit einer Klärung des Fraktionierungsproblems auf der Dünnschichtkarte die Möglichkeit zur bequemen Kontrolle einzelner Reaktionsabläufe gegeben ist. Untersucht wurden nahezu sämtliche üblichen Laufmittel bzw. -gemische.

In den meisten Fällen wurde auch bei diesen Versuchen das offenbar charakteristische "Schwanzen" der borierten Produkte registriert, welches wohl einen qualitativen Hinweis auf die Anwesenheit einer beliebigen Borverbindung gab, aber eine Unterscheidung nahezu unmöglich machte.

$C_2H_2B_{10}Cl_{10}$	0,10	5k	0,30	9d-2	0,35
4a	0,40	5m	0,41	9d-3	0,34
4b	0,14	7a	0,63	9e-2	0,37
4f	0,29	7b	0,37	9f-1	0,64
5j	0,38	7c	0,31	9h-3	0,40

Tab. 6: R_F-Werte einiger B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate auf DC-Mikrokarten mit Chloroform als Laufmittel

Ausschließlich beim Einsatz von Gemischen, deren Hauptbestandteil chlorierte Kohlenwasserstoffe waren, und hier speziell Chloroform, wurden gute Trennergebnisse beobachtet. Durch Zugabe von wenigen Vol.-% Methanol oder

Ethanol konnte das störende "Schwanzen" im wesentlichen unterdrückt werden. Bei dem Einsatz von Chloroform als mobile Phase, das aufgrund seiner Stabilisierung mit Ethanol ein binäres Gemisch darstellt, ließen sich die meisten dargestellten Borverbindungen zufriedenstellend von B-Dekachlor-o-carboran abtrennen (Tab. 6).

Somit konnte auch die Möglichkeit zur drucklosen säulenchromatographischen Auftrennung, und damit zur bequemen verlustfreien Reinigung der synthetisierten B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate eröffnet werden.

4 Borhaltige Antiöstrogene für die ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie

4.1 Zur Wechselwirkung von Östrogenen und Antiöstrogenen mit östrogen-spezifischen Rezeptoren

In östrogen-sensitiven Zellen binden Östrogene über VAN DER WAALS- oder elektrostatische Wechselwirkungen sowie über Wasserstoffbrücken an spezifische cytoplasmatische Rezeptorproteine. Der cytoplasmatische Östrogen-Rezeptor-Komplex wird in den Zellkern überführt und initiiert dort eine Reihe von makromolekularen Synthesen, die schließlich zu Zellteilung und -wachstum führen können (J.H. CLARK et al.[3] ; L. TERENIUS[62]).

Aufgrund dieser Wechselwirkungen erscheinen Östrogen-Rezeptoren als geeignete Trägermoleküle denkbar, um borhaltige Östrogene in den Zellkern zu überführen, sofern die Voraussetzung erfüllt ist, daß deren biologische Aktivität und physiologische Eigenschaften denen der Stammverbindung gleich oder zumindest ähnlich sind.

Die bei der Neutroneneinfangreaktion $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ entstehenden Hoch-LET-Partikel ^{4}He sowie ^{7}Li sollten dann mit hoher räumlicher Wahrscheinlichkeit die DNA der Zelle treffen und diese durch DNA-Doppelstrangbrüche irreversibel schädigen (T. KOBAYASHI et al.[36]; D. GABEL et al.[14]). Diese Aussichten veranlaßten - wie bereits unter 1.3.7 erwähnt - verschiedene Arbeitsgruppen zur Synthese borhaltiger Östrogene.

Um jedoch Strahlenschäden auch im gesunden Gewebe gering halten zu können, muß zunächst eine ausreichende Klärung des gesunden Gewebes und speziell des Blutes von der verabreichten Borverbindung gewährleistet sein. Das Verhältnis der Bormenge im Zielgebiet - also den Tumorzellen - zur Borkonzentration in der gesunden Umgebung einschließlich des Blutes darf im

Hinblick auf eine therapeutisch sinnvolle Behandlung einen bestimmten Mindestwert nicht unterschreiten. Daneben treten bei der Bestrahlung mit langsamen Neutronen die $^{1}H(n,\gamma)^{2}H$- und $^{14}N(n,p)^{14}C$-Einfangreaktionen in Konkurrenz zu dem ^{10}B-Zerfall. Somit ist eine obere Grenze für die gesamte Strahlungsdosis gegeben, die eine bestimmte Mindestaufnahme von ^{10}B im Zellkern erfordert. Obwohl diese Parameter zahlenmäßig noch nicht definiert sind, ist ihre Existenz unumstritten.

JUNGBLUT und Mitarbeiter haben bei verschiedenen Messungen des zeitlichen Verlaufs der Östrogen- und Rezeptorverteilung im Zellkern nach Verabreichung einer bestimmten Östradiol-Dosis zunächst ein steiles und equimolares Anwachsen des Östradiol- und des Rezeptorgehaltes beobachtet (Fig. 11) [32].

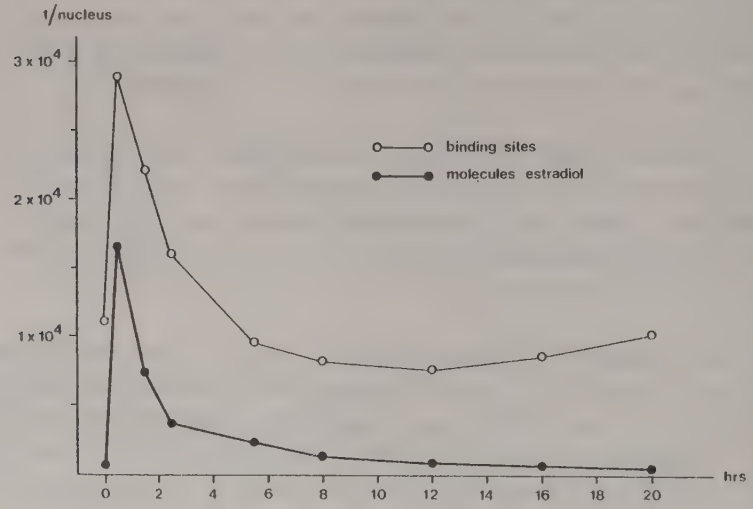


Fig.11: Östradiol- und Rezeptor-Gehalt im Zellkern (Schweine-Uterus) nach Östradiol-Injektion (nach JUNGBLUT et al., 1979, J. Steroid Biochem., 11, 273-8)

Im Anschluß an diesen Anstieg erfolgte ein nur etwas verlangsamtes und nahezu paralleles Absinken beider Konzentrationen bis 8 Stunden nach der

Injektion, bei einer biologischen Halbwertszeit von ungefähr 90 Minuten. Im weiteren Verlauf wurde ein Stagnieren des Rezeptorgehaltes bei der Ausgangskonzentration von etwa 10000/Kern festgestellt, während die Östradiol-Konzentration im Zellkern weiter abnahm.

Zu ganz ähnlichen Ergebnissen sind schon zuvor u.a. HORWITZ und McGUIRE bei der Behandlung von östrogen-sensitiven MCF-7-Tumorzellen mit Östradiol gekommen (Fig. 12)[28].

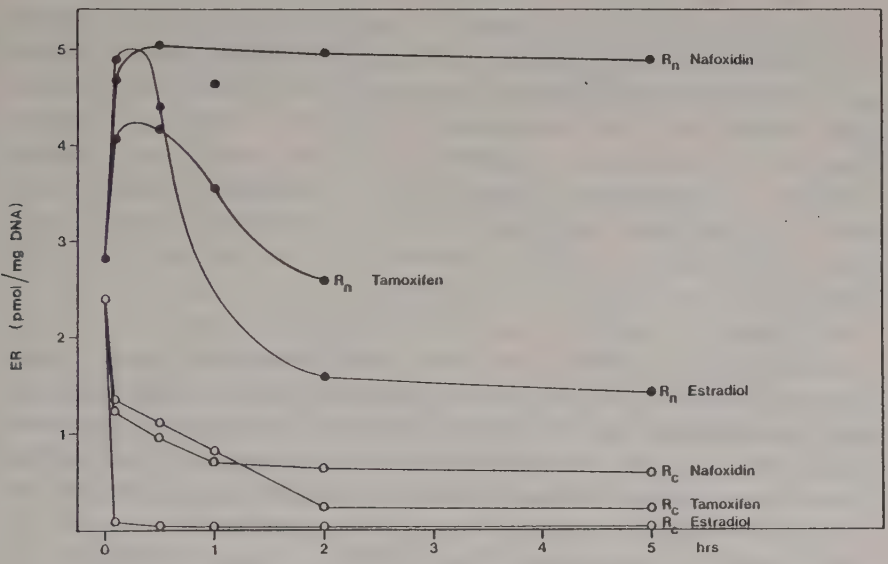


Fig. 12: Zeitabhängige Östrogen-Rezeptor-Konzentration (ER) im Zellkern (R_n) und im Cytoplasma (R_c) von MCF-7-Zellen nach Östradiol- und Antiöstrogen-Behandlung (nach HORWITZ und McGUIRE, 1978, J. Biol. Chem., 253, 8185-91)

In Analogie zu den von JUNGBLUT und Mitarbeitern beobachteten Ergebnissen erreichte der nukleare Rezeptoranteil innerhalb weniger Minuten ein Maximum, gefolgt von einem raschen Absinken auf den Ausgangswert unter ähnlichen Halbwertszeiten.

Die kurze Retentionszeit im Zellkern ist offenbar charakteristisch für Östrogene im allgemeinen und sollte zu einer kritischen Beurteilung borhaltiger Östrogene im Hinblick auf ihre Eignung für die ^{10}B-Neutronen-einfangtherapie Anlaß geben. Es erscheint zweifelhaft, ob bei dieser kurzen Aufenthaltsdauer der Östrogen-Rezeptor-Komplexe im Zellkern eine weitgehende und zur Vermeidung von Strahlenschäden unbedingt erforderliche Blut- und Gewebeklärung gewährleistet werden kann.

Antiöstrogene sind wie Östrogene in der Lage, mit Östrogen-Rezeptoren Komplexe zu bilden. Ausschlaggebend für diese Wechselwirkung sind in erster Linie die Molekülstruktur sowie die Art der peripheren funktionellen Gruppen der antiöstrogenen Verbindung. Die antagonistische Wirkung von Antiöstrogenen besteht in ihrer Eigenschaft, im Zellkern östrogen-stimulierte Reaktionen zu unterbinden (J.R. HAYES et al.[24]). Offenbar sind sie befähigt, Östrogene aus dem nuklearen Rezeptor-Komplex zu verdrängen und neue konformativ oder konfigurativ modifizierte Antiöstrogen-Rezeptor-Komplexe zu bilden, die eine wesentlich höhere Verweilzeit im Kern aufweisen (T.S. RUH et al.[50,51]).

HORWITZ und McGUIRE haben neben östrogen-abhängigen Rezeptorkonzentrationen im Kern von MCF-7-Zellen auch die nuklearen Rezeptoranteile nach Verbreichung der Antiöstrogene Tamoxifen und Nafoxidin untersucht (Fig. 12). In beiden Fällen konnte ein rasches Ansteigen der Rezeptorkonzentrationen innerhalb weniger Minuten festgestellt werden. Das sich anschließende Absinken ist jedoch bei dem Einsatz von Tamoxifen gegenüber der entsprechenden Östradiol-Kurve schon deutlich verlangsamt, während bei der Behandlung mit Nafoxidin nach dem Erreichen des Maximums nahezu Stagnation auf dem erreichten Wert über einen Zeitraum von 5 Stunden beobachtet werden kann.

Die im Vergleich zu der Verweilzeit der Östrogene im Zellkern wesentlich ausgedehnte nukleare Retention der Antiöstrogene macht eine ausreichende Klärung des gesunden Gewebes sowie des Blutes von einem gegebenenfalls verabreichten Bor-Antiöstrogen wesentlich wahrscheinlicher und sollte die Synthese von Verbindungen dieser Art hinreichend rechtfertigen.

Bei der Suche nach einer geeigneten antiöstrogenen Stammverbindung

sollten sich nach den beschriebenen Erkenntnissen in erster Linie die hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität näher untersuchten Verbindungen Tamoxifen sowie ganz besonders Nafoxidin (Fig. 13) als potentielle Borträger anbieten.

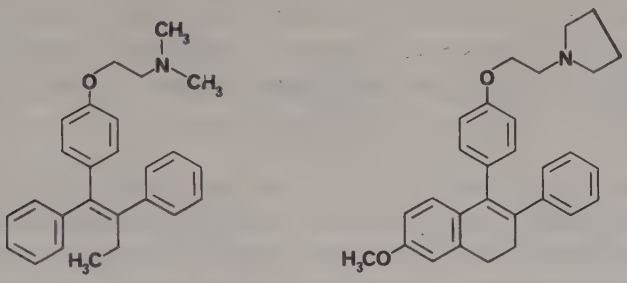


Fig. 13: Tamoxifen Nafoxidin

Da jedoch eine Einführung von Bor in Form des B-Dekachlor-o-carboranyl-Käfigs ohne eine Zerstörung der physiologisch bedeutsamen N,N-Dimethylamin- bzw. Pyrrolidin-Struktur offensichtlich nicht erreicht werden kann, muß sich das Interesse zwangsläufig auf andere, wenn möglich, ähnliche Verbindungen richten. Aus diesen Überlegungen resultierte das UPJOHN-Antiöstrogen U-23,469 als Bortrgäger der Wahl (Fig. 14), da zum einen dessen biologische Aktivität in umfangreichen Untersuchungen nachgewiesen wurde.

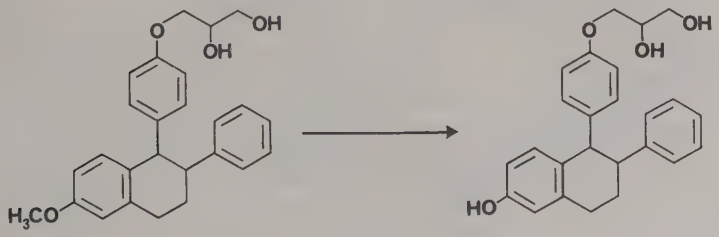


Fig. 14: U-23,469 und U-23,469-M

TATEE und Mitarbeiter stellten im Verlauf von in vivo-Experimenten fest, daß nach Verabreichung von U-23,469 das Antiöstrogen in der Leber erst enzymatisch aktiviert wird und als phenolischer Metabolit U-23,469-M in das endokrin gesteuerte Geschehen eingreift [61]. Dabei konstatierten sie eine gegenüber der biologischen Aktivität der Stammverbindung um das 300-fache gesteigerte physiologische Wirksamkeit. Durch Demethylierung der 6-Methoxy-Funktion in U-23,469 mit Bortribromid gelang es ihnen, geringe Mengen an U-23,469-M auch in vitro darzustellen.

Zum anderen sollte im Verlauf der Borierungsreaktionen der Erhalt der Molekülstruktur und besonders der funktionellen Gruppen sowie deren Position im Molekül gewährleistet sein, wenn es gelingt, die primäre Hydroxyl-Gruppe in der Seitenkette formal durch den Borkäfig zu ersetzen.

Die Synthese des borierten Derivates sollte in der Form erfolgen, daß zunächst das Tetrahydronaphthalin Me-17 (Fig. 15) dargestellt, anschließend mit Epichlorhydrin nach (1) sowie mit B-Dekachlor-o-carboran nach (4) umgesetzt und schließlich unter geigneten Bedingungen zum U-23,469-M-Decloc (H-19) demethyliert wird.

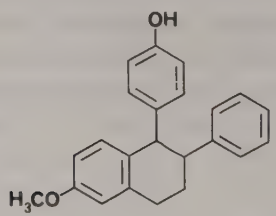
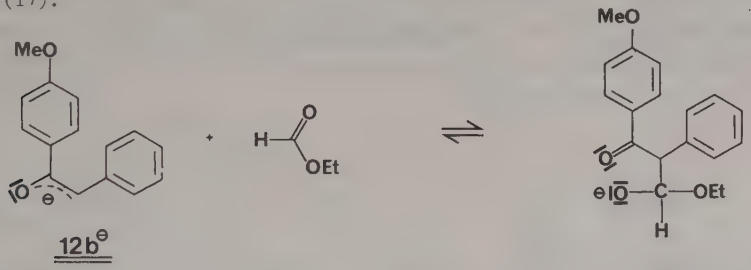


Fig. 15: (±)-cis-1-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, (Me-17)

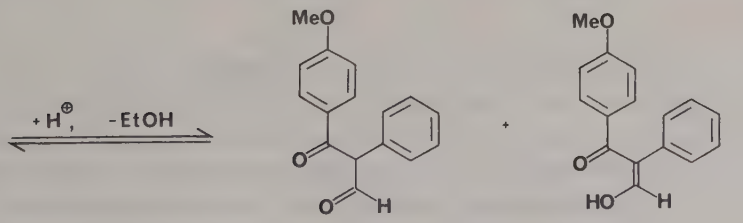
4.2 Synthese des Bor-Antiöstrogens (±)-cis-1-{p-[2'-Hydroxy-3'-(B-dekachlor-o-carboranyl)propyloxy]phenyl}-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (H-19), U-23,469-M-Decloc

Der Darstellung des Tetrahydronaphthalinkörpers Me-17 wurde zunächst die in der Literatur beschriebene Synthese zugrunde gelegt (D. LEDNICER et al.[38]).

Die Ausgangsverbindung 12b ist durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von Anisol (11b) mit Phenylacetylchlorid nach üblichen Vorschriften[48] in 69%iger Ausbeute zugänglich gemacht worden. Die Reaktion des Benzylphenylketons 12b zum entsprechenden Acrylophenon 13b erfolgt im Sinne einer Esterkondensation nach (17).



12b$^{\ominus}$



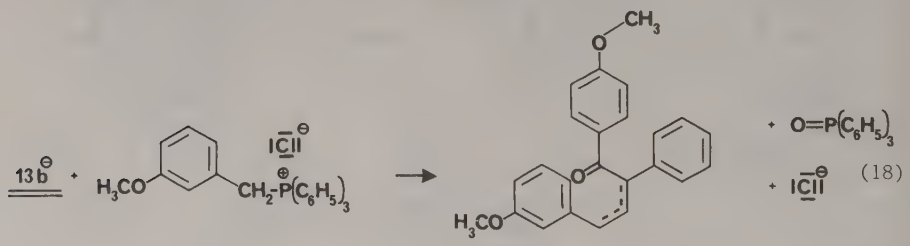
13b

(17)

Als CH-acide Verbindung kann 12b leicht durch den Einsatz von geeigneten Basen unter Ausbildung eines stabilisierten Anions deprotoniert werden und mit dem stark carbonyl-aktiven Ameisensäureethylester reagieren. Dabei

wird der Ablauf der Reaktion durch das Entstehen eines relativ energiearmen konjugiert ungesättigten Systems erst ermöglicht. Als typische Gleichgewichtsreaktion zeigt (17) eine erhebliche Abhängigkeit des Umsatzes von der Alkoholkonzentration. Daher empfiehlt sich, nur die Mindestmenge an Ethanol einzusetzen, zumal Umsetzungen mit alkoholfreiem Ethanolat in Toluol - offensichtlich aufgrund der Inhomogenität der Reaktionsführung - nicht zu besseren Ergebnissen führen.

Aufgrund des Tautomerie-Gleichgewichts sollte sich 13b zur Darstellung der isomeren 1,2,4-triphenylsubstituierten Buten-Derivate Me-14b als Aldehyd mit dem entsprechenden Ylid des m-Methoxytriphenylphosphoniumchlorids nach Art einer WITTIG-Reaktion umsetzen lassen. Tatsächlich kann jedoch diese Reaktion nicht einheitlich gestaltet werden. LEDNICER und Mitarbeiter berichten von komplexen, kaum aufzuarbeitenden Reaktionsgemischen[39], für die offensichtlich die sehr hohe Enolisierung von 13b verantwortlich zu machen ist. Demgegenüber verläuft jedoch die Umsetzung des Natrium-Enolats von 13b (durch den Einsatz von Natriumhydrid irreversibel dargestellt) mit dem Phosphoniumsalz nach (18) in der gewünschten Weise.



(18)

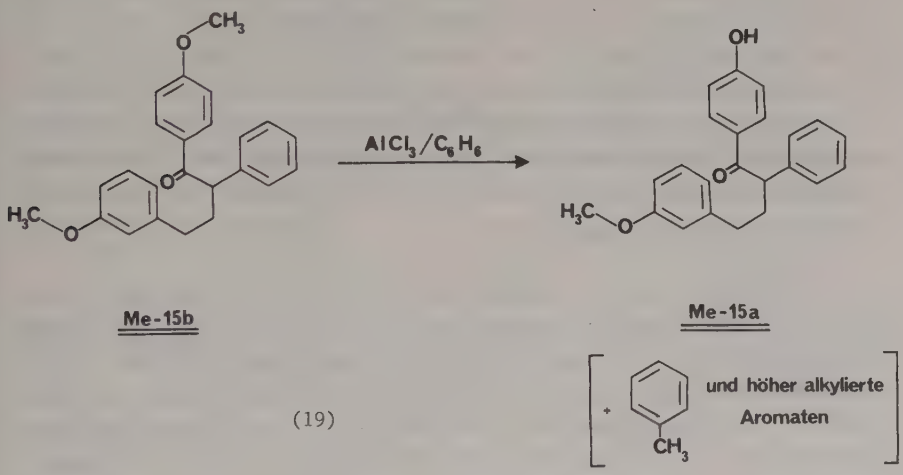
Me-14b

Das Phosphoniumsalz ist durch direkte Umsetzung aus m-Methoxybenzylchlorid und Triphenylphosphin bei 100°C einfach zugänglich zu machen.

Auf die in der Originalvorschrift vorgesehene säulenchromatographische Abtrennung der Butenisomeren Me-14b von dem im Verlauf der Reaktion entstandenen Triphenylphosphinoxid sowie von dem Mineralöl aus der eingesetzten Natriumhydriddispersion kann verzichtet werden, wenn mineralölfreies Natriumhydrid verwendet wird. Ein Teil des angefallenen Triphenylphosphin-

oxids kann bei der Aufarbeitung der etherischen Produktlösung isoliert werden. Der verbliebene Teil beeinträchtigt die nachfolgende Hydrierung von Me-14b nicht und ist aufgrund seiner guten Löslichkeit in Ethanol beim Umkristallisieren des 1,2,4-triphenylsubstituierten Butanons Me-15b abtrennbar.

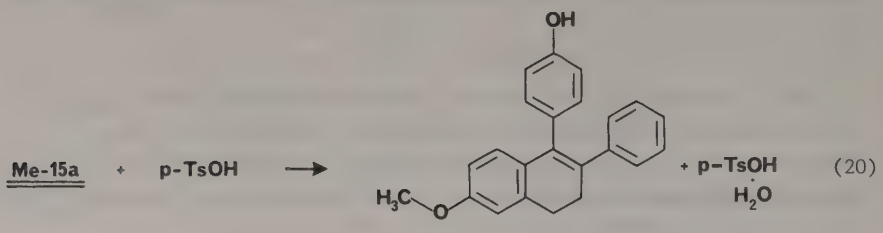
Die Etherspaltung der para-ständigen Methoxy-Gruppe in Me-15b mit wasserfreiem Aluminiumchlorid in Benzol nach (19) gelingt glatt und führt in 87%iger Ausbeute zum Phenol-Derivat Me-15a. Die Reaktion zeigt eine hohe Selektivität, eine Demethylierung an der meta-Position wird nur in sehr geringfügigem Ausmaß beobachtet.



(19)

Dagegen erwies sich die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches als problematisch. Zum einen führte die alkalische Extraktion des Phenols Me-15a aus der Reaktionslösung zu äußerst stabilen Emulsionen, die auch nach mehreren Tagen keine Phasentrennung ermöglichten, zum anderen zeigte das vorgeschriebene Umkristallisieren des schließlich umständlich isolierten Rohproduktes in Methanol/Wasser keine aufreinigende Wirkung. Das Produkt fiel auch nach mehreren Operationen als hellbraunes benzolhaltiges Öl an. Zur Aufbereitung wurde daher auf die Extraktion mit Natronlauge sowie die Rekristallisierung verzichtet, indem die nach Vorschrift gewaschene Reaktionslösung i.V. eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt wurde (Kieselgel 60, Chloroform/Ethanol 100/5).

Die Cyclisierung von Me-15a zum 3,4-Dihydronaphthalin Me-16a erfolgt nach einem Hydroxymethylierungs-Mechanismus mit anschließender Wasserabspaltung nach (20).



(20)

Me-16a

Die eingesetzte p-Toluolsulfonsäure protoniert den Carbonyl-Sauerstoff unter Bildung eines Carbeniumions, das nunmehr im Sinne einer elektrophilen Substitution an Aromaten cyclisiert und unter Kondensation ein energiearmes Doppelbindungssystem (Me-16a) bildet.

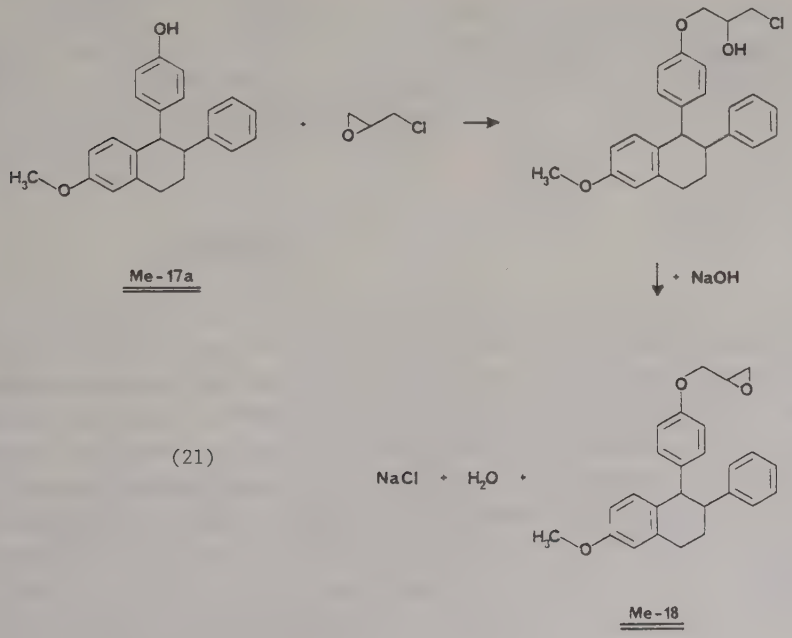
Zur Darstellung des Tetrahydronaphthalins Me-17a wird bei Normaldruck in Ethanol unter Pd-Katalyse hydriert. Die in der Vorschrift angegebene Hydrierzeit von einer Stunde erwies sich jedoch als völlig unzureichend. Erst nach 24 Stunden konnte ein sinnvoller Umsatz beobachtet werden. Eine Reduzierung der Reaktionszeit auf vier Stunden ist dagegen möglich, wenn die Reaktionslösung mit dem Katalysator zuvor im Ultraschallbad sowie i.V. entgast wird. Bei der Umkristallisierung des Rohproduktes empfiehlt sich der Einsatz von Ethanol anstelle von Methanol, da auf diese Weise verlustfreier gearbeitet werden kann.

Das Tetrahydronaphthalin Me-17a wurde dünnschichtchromatographisch auf Reinheit überprüft. Der Nachweis seiner Identität erfolgte durch Vergleich seiner IR-, ^{1}H-NMR- und UV-Daten mit den Literaturwerten sowie anhand der Ergebnisse der Elementaranalysen.

Durch Umsetzung des Tetrahydronaphthalins Me-17a mit 1-Chlor-2,3-propandiol und Methylat als Base konnten LEDNICER und Mitarbeiter im Sinne einer WILLIAMSON-Veretherung das Antiöstrogen U-23,469 gewinnen.

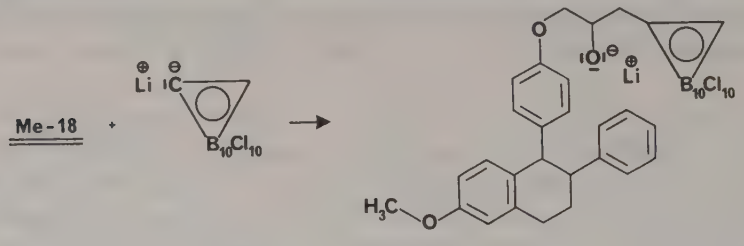
Die Darstellung eines analogen Borderivates, in dem formal die in der Seitenkette endständige Hydroxyl-Gruppe durch den B-Dekachlor-o-carboranyl-Käfig ersetzt ist, sollte möglich sein, wenn Me-17a als Phenol nach (1) mit Epichlorhydrin zum Epoxid umgesetzt werden kann und anschließend nach (4) mit dem Lithiumsalz des B-Dekachlor-o-carborans reagiert. Tatsächlich erfolgt die Addition von Me-17a an Epichlorhydrin und die sich direkt anschließende Dehydrochlorierung unter Alkalieinwirkung nach (21) glatt und liefert nahezu quantitativ das entsprechende Epoxid Me-18.

Zur vollständigen Abtrennung des Epichlorhydrins vom Produkt Me-18 wurde zunächst mehrfach mit warmem n-Hexan verrührt und anschließend zweimal in Dioxan/Petrolbenzin (85/25) umgefällt. Dabei fielen die Produkte in der Kälte als nahezu farblose Festkörper an, die sich jedoch oberhalb 0°C zu einer zähen öligen Masse verflüssigten. Abschließend erfolgte eine säulenchromatographische Fraktionierung auf Kieselgel 60 mit Petrolbenzin/Aceton (100/15). Eine Isolierung der Produkte in reiner Form war nicht möglich, sie fielen auch nach dieser Operation als zähe, stark lösungsmittelhaltige Öle an. Die qualitativen Nachweisreaktionen für Epoxide mit Pyridin bzw. Pikrinsäure verliefen positiv.



Die Umsetzung der Epoxid-Verbindung Me-18 mit dem Lithiumsalz des B-Dekachlor-o-carborans zum Bor-Antiöstrogen U-23,469-Decloc (Me-19) nach (22) erfolgte analog der Darstellung der B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate 4 bzw. 5.

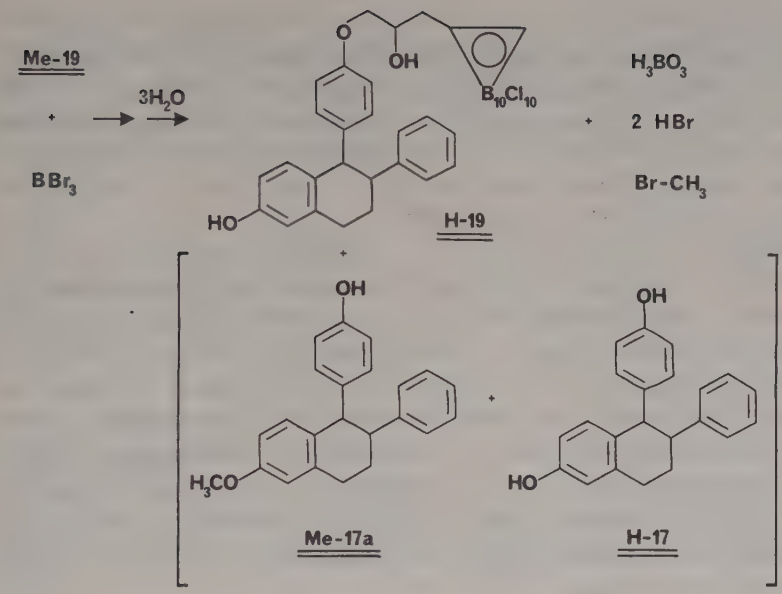
Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches deutete auf nicht umgesetztes B-Dekachlor-o-carboran und Me-19 als wesentliche Bestandteile. Da eine vollständige Abtrennung des Bor-Antiöstrogens vom B-Dekachlor-o-carboran durch Umkristallisieren allein nicht erreicht werden konnte, wurden die Produkte säulenchromatographisch fraktioniert. Dabei offenbarten sich im Zuge der bis dato noch nicht gelösten Aufreinigungsprobleme bei B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivaten aufgrund des ausgeprägten "Schwanzens" beider Borverbindungen erhebliche Schwierigkeiten, die dazu führten, daß Me-19 nur zu einem sehr kleinen Teil in reiner Form gewonnen werden konnte, während sich der größte Teil des Gemisches nicht auftrennen ließ.



(22)

Li-Me-19

Nachdem TATEE und Mitarbeitern die Überführung von U-23,469 in das biologisch wesentlich aktivere Antiöstrogen U-23,469-M durch die selektive Demethylierung an der meta-Position des Tetrahydronaphthalinsystems mit Bortribromid gelungen war[61)], sollte dieses Verfahren auch auf das Borderivat U-23,469-Decloc anwendbar sein. Tatsächlich verläuft die Umsetzung von Me-19 mit Bortribromid in Dichlormethan nach (23) in der gewünschten Weise und liefert als Hauptprodukt das phenolische Bor-Antiöstrogen U-23,469-M-Decloc (H-19).



(23)

Die schon oben erwähnten Schwierigkeiten bei der Reinigung des Produktes gestalteten sich in diesem Fall noch drastischer, da im Reaktionsgemisch neben dem Ausgangsprodukt (Me-19) sämtliche möglichen Spaltprodukte vorlagen, deren chromatographische Fraktionierung zunächst nicht in sinnvoller Weise durchgeführt werden konnte.

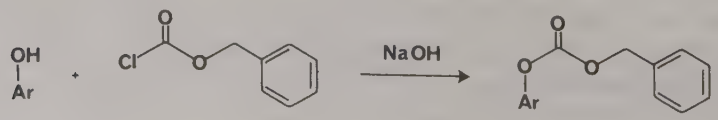
Um die Probleme bei der Aufarbeitung der Produkte aus den selektiven Demethylierungsschritten (19) und (23) umgehen zu können, sollte der Einsatz anderer Schutzgruppen zur Maskierung der Hydroxy-Funktionen untersucht werden. Da erst im letzten Reaktionsschritt die Rückbildung der freien OH-Funktion am C-Atom 6 des Tetrahydronaphthalinsystems und somit die Überführung des Bor-Antiöstrogens Me-19 in den biologisch aktiven Metaboliten H-19 vorgenommen werden kann, wird von einer entsprechenden Schutzfunktion zwangsläufig eine Stabilität gegenüber den im Verlauf der Vorstufensynthese auftretenden Reaktionsbedingungen gefordert. Dabei sollten in erster Linie die beiden Hydrierungsschritte zum Butanon Me-15 und zum

Tetrahydronaphthalin Me-17 sowie die unter sauren Bedingungen ablaufende Cyclisierungsreaktion zum Dihydronaphthalin Me-16 zu berücksichtigen sein. Als eine mögliche Schutzgruppe kann die Ethoxycarbonyl-Funktion in Betracht gezogen werden, da sie eine hohe Stabilität gegenüber Hydrogenolyse sowie auch stärkster Acidolyse zeigt[19]. Die Demaskierung findet üblicherweise in wäßrig-alkalischem Milieu statt und sollte somit bei der Spaltung von EtOOC-19 zu H-19 einheitlich verlaufen.

Eine entsprechende Blockierung der para-ständigen Hydroxyl-Gruppe ist überwiegend basischen Reaktionsbedingungen ausgesetzt, sollte also resistent gegenüber nucleophilen Angriffen sein. Diesen Anforderungen entsprechen offenbar die alkalistabile Benzyl- sowie in gewissen Grenzen die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe. Ihre Abspaltung kann sowohl acidolytisch mit Bromwasserstoff/Eisessig als auch durch katalytische Hydrogenolyse erfolgen. Diese Eigenschaften eröffnen die Möglichkeit, die Zahl der Reaktionsschritte zu vermindern, da die an der para-Position entsprechend substituierten Butenisomere R-14 bei der katalytischen Hydrierung direkt das phenolische Butanon R-15a liefern sollten.

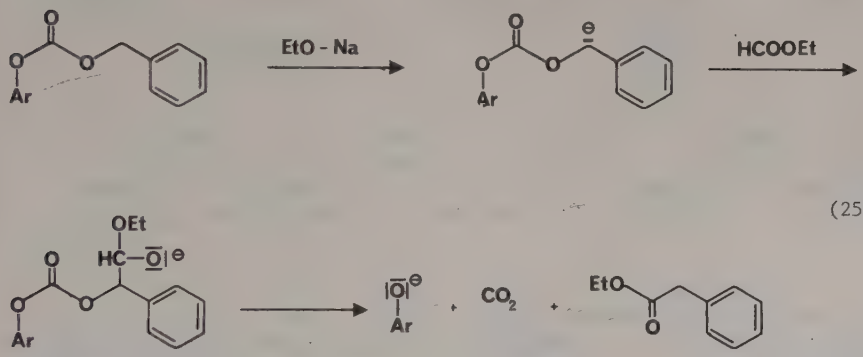
Die Einführung der Benzyl-Funktion durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung am Phenylbenzylether (11c) mit Phenylacetylchlorid gelingt nicht, sondern führt überwiegend zur unter den vorliegenden sauren Bedingungen verständlichen Etherspaltung. Erfolgreich verläuft dagegen die WILLIAMSON-Veretherung am Benzyl-4-hydroxyphenylketon (12a) mit Benzylchlorid. Zur Darstellung von 12a wird Phenol direkt in Nitrobenzol acyliert. Durch Modifizierung der in der Literatur vorgeschriebenen Reaktionsbedingungen[66] (Umsetzen bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum) kann die Ausbeute optimiert werden.

Die Benzyloxycarbonyl-Blockierung des Phenols 12a wird unter wäßrig-alkalischen Bedingungen vorgenommen und liefert glatt nach (24) in 93%iger Ausbeute das entsprechend substituierte Derivat 12d.



(24)

12c und 12d wurden im folgenden wie 12b umgesetzt. Die Reaktion von 12d mit Ameisensäureethylester analog (17) zum Acrylophenon 13d gelingt jedoch nicht, sondern führt quantitativ unter Decarboxylierung und Bildung des Phenylessigesters nach (25) direkt zum freien Phenol 12a zurück.



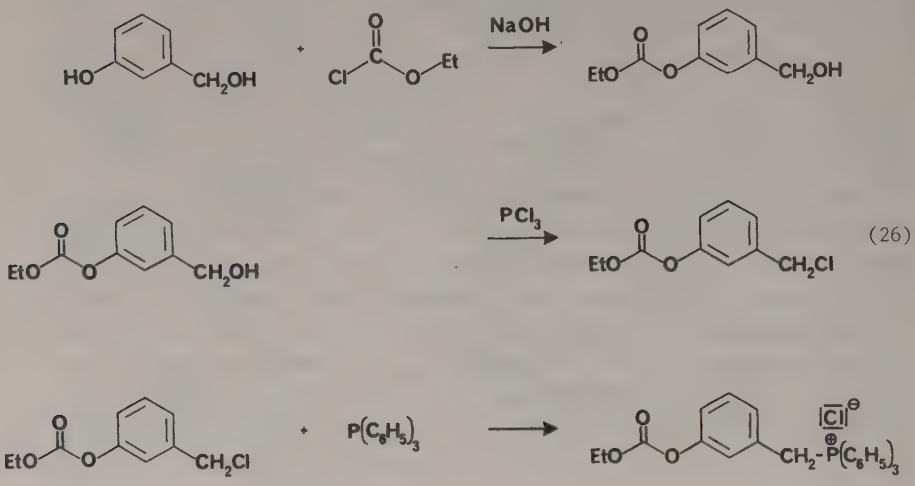
(25)

Dieser Befund sollte insofern nicht mehr überraschen, als OVERELL und Mitarbeiter schon zu ähnlichen Ergebnissen gekommen waren und die Möglichkeit einer alkalischen Hydrolyse vergleichbarer Kohlensäureester formulierten[49].

Dagegen gelingt die Darstellung von 13c aus 12c nach (17), obwohl hier die Ausbeuten (5%) keineswegs zufriedenstellen und auch durch längeres Umsetzen in siedendem Ethanol nur geringfügig gesteigert werden konnten. Die Ursachen für den erschwerten Reaktionsablauf sind offenbar in der inhomogenen Reaktionsführung zu suchen. Induktive Effekte vonseiten der Blockierungsfunktion sollten dabei eine mehr untergeordnete Rolle spielen. Eine Erhöhung des Umsatzes auf 27% kann jedoch erreicht werden, wenn die vorgelagerte Deprotonierung des Ketons durch den Einsatz von Natriumhydrid anstelle von Ethylat irreversibel gestaltet wird.

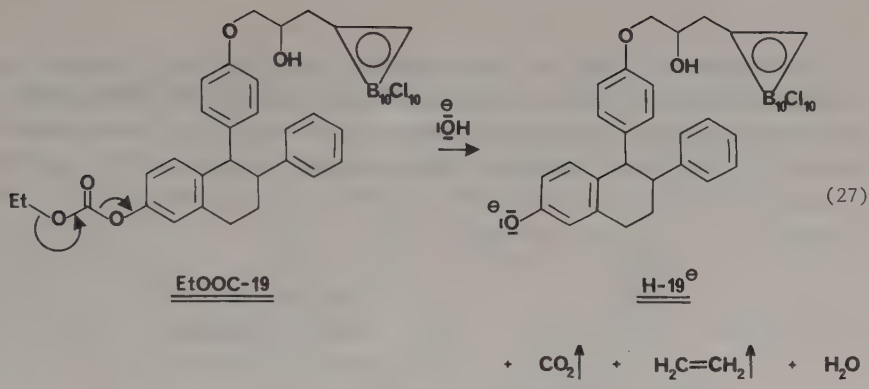
Die Einführung der Ethoxycarbonyl-Funktion wird bei der Umsetzung des Acrylophenons 13c mit der entsprechend substituierten Phosphoniumverbindung zu den Butenisomeren EtOOC-14c vorgenommen.

Das Phosphonium-Derivat ist nach (26) aus 3-Hydroxybenzylalkohol in einer Gesamtausbeute von 37% relativ leicht zugänglich.



(26)

Seine Umsetzung mit 13c analog (18) liefert glatt EtOOC-14c, das nunmehr ohne weitere Reinigung bei der katalytischen Hydrogenolyse zum phenolischen Butan-Derivat EtOOC-15a reagieren kann. Die nachfolgenden Reaktionsschritte (Cyclisierung und Hydrierung zum Tetrahydronaphthalin EtOOC-17) verlaufen problemlos mit Ausbeuten von 68 bzw. 80%. Während der Umsetzung von EtOOC-17 zum Epoxid-Derivat EtOOC-18 ist bei der Verwendung von Natronlauge als Katalysator jedoch eine starke Tendenz zur Abspaltung der Ethoxycarbonyl-Schutzgruppe zu beobachten, die zu einem recht komplexen Reaktionsgemisch führt und unter den herrschenden stark alkalischen Reaktionsbedingungen auch verständlich sein sollte. Diese vorzeitige Verseifung kann zurückgedrängt werden, wenn die Zuführung von Wasser in das Reaktionsgemisch im Verlauf der Umsetzung durch den Einsatz von festem zerstoßenem Natriumhydroxid vermieden wird. Nach der Addition von B-Dekachlor-o-carboran analog (4) wird EtOOC-19 durch 60-minütiges Behandeln mit 2n Natronlauge bei 50°C in das Bor-Antiöstrogen H-19 überführt. Die Abspaltung der Schutzgruppe verläuft nach (27) quantitativ und eindeutig, beim Ansäuern der alkalischen Reaktionslösung fällt H-19 in relativ reiner Form aus.



(27)

EtOOC-19 H-19$^{\ominus}$

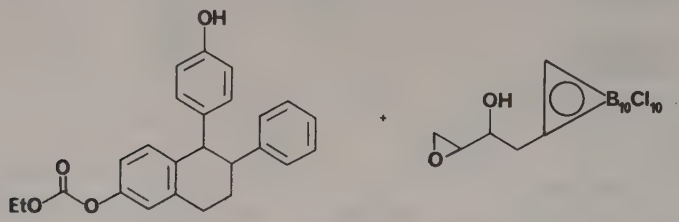
+ $CO_2\uparrow$ + $H_2C{=}CH_2\uparrow$ + H_2O

Die Identifizierung von H-19 erfolgte im wesentlichen durch die Auswertung seiner IR- bzw. ^{1}H-NMR-Spektren.

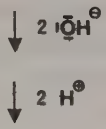
Auffällig im IR-Spektrum (IR-48) sind die charakteristischen intensiven Absorptionen des chlorierten Borkäfigs bei 1130, 1085 und 1020/cm, die den C=C-Valenzschwingungen entsprechenden Aromatensignale bei 1605, 1585 und 1500/cm sowie ein im Vergleich zu den Spektren der Ausgangsverbindungen Me-19 bzw. EtOOC-19 vereinfachter C-H-Valenzschwingungsbereich zwischen 3000 und 2850/cm. Die erfolgreiche Spaltung der 6-Methoxy- bzw. 6-Ethoxycarbonyloxy-Funktion zum Phenol-Derivat H-19 wird zunächst durch die Anwesenheit einer recht breiten OH-Valenzschwingungsabsorption bei 3550/cm belegt, die der 6-OH-Gruppe zuzuordnen ist und auf deren relativ starke Assoziation in intermolekularen Wasserstoffbrücken hindeutet. Fernerhin fehlen die in den Spektren IR-46 und IR-47 noch auszumachenden Signale für den Methylarylether (C-H-Valenzschwingung bei 2870/cm, C-O-Valenzschwingung bei 1260/cm) bzw. für den Ethylester (C-H-Valenzschwingung bei 2850/cm, C=O-Valenzschwingung bei 1660/cm). Die intensiven OH-Absorptionen in den Spektren IR-45, IR-46 und IR-47 bei 3400/cm sind auf Feuchtigkeitsspuren im KBr-Pressling zurückzuführen.

Noch eindeutiger ist die Interpretation des ^{1}H-NMR-Spektrums (NMR-31). Sowohl das bei 8,12 ppm auftretende Signal (positiver D_2O-Austausch), das einem hochfeldverschobenen phenolischen Proton zuzuordnen ist, als auch das Fehlen des markanten Singuletts bei 3,81 ppm, welches den Methoxy-Protonen entspricht (NMR-30), sollten eine erfolgreiche Demaskierung der 6-OH-Funktion hinreichend dokumentieren.

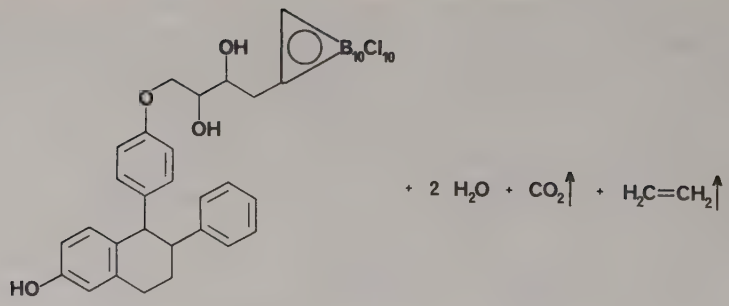
Die Synthese eines weiteren borierten Antiöstrogens - mit einer um eine Hydroxymethylen-Gruppe erweiterten (para-ständigen) Seitenkette - sollte nach (28) durch alkalisch katalysierte Umsetzung des Tetrahydronaphthalins EtOOC-17 mit 1-(B-Dekachlor-o-carboranyl)-2-hydroxy-3,4-epoxybutan und nachfolgende Demaskierung der 6-Hydroxy-Funktion möglich sein.



EtOOC-17



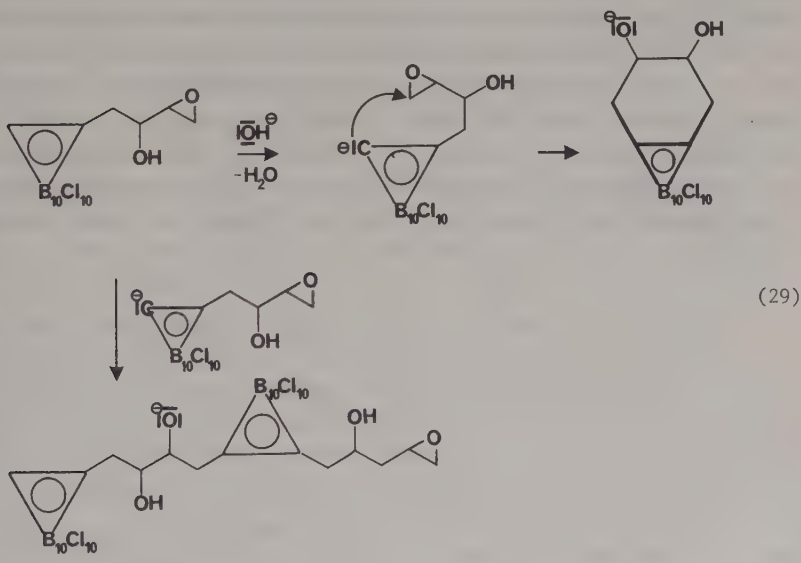
(28)



"U-23,469-M-CHOH-Decloc"

Schon die Darstellung des epoxidierten Bor-Derivates aus 3-Hydroxy-4-(B-dekachlor-o-carboranyl)buten-(1) erwies sich jedoch aus den in 3.1.2.2 angeführten Gründen als äußerst problematisch. Eine Isolierung des Produktes sowie seine eindeutige Identifizierung als Epoxid mißlang. Der Versuch, EtOOC-17 mit dem Rohprodukt aus der Epoxidierungsreaktion reagieren zu

lassen, muß als erfolglos betrachtet werden, da er bei alkalifreier Umsetzung keine Reaktion zeigte und bei der Katalyse mit Natronlauge sowie mit festem Natriumhydroxid nur zu einem gänzlich uneinheitlichen Produktgemisch führte, dessen Aufarbeitung nicht möglich erschien. Obwohl ein eindeutiger Reaktionsablauf bei nachgewiesener Identität der Epoxid-Verbindung denkbar ist, muß dessen praktische Nachvollziehbarkeit unter den herrschenden Reaktionsbedingungen in Zweifel gezogen werden, da - neben der "normalen" Hydrolyse des Epoxids zum Glykol-Derivat - nach (29) in starker Konkurrenz sowohl mit innermolekularen Cyclisierungen als auch mit Ausbildung von Polymeren des Bor-Epoxids zu rechnen ist, zumal diese Reaktionen gemäß 3.1.1 schon bei wesentlich milderen Bedingungen ablaufen sollten.



(29)

Nachdem gemäß 3.6 die Möglichkeit zur säulenchromatographischen Fraktionierung von B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivaten gegeben war, konnte nunmehr nach diesem Verfahren auch die bisher noch nicht befriedigende Aufreinigung der borierten Antiöstrogene erfolgen. So ließ sich insbesondere das Reaktionsgemisch aus (23) quantitativ fraktionieren und lieferte bei einem 0,85 mmolaren Ansatz neben 625 mg H-19 (≙ 85%) 22 mg Me-19, 12 mg Me-17 sowie 27 mg H-17.

4.3 Zum biochemischen Verhalten des Bor-Antiöstrogens U-23,469-M-Decloc

Erste Versuche in vitro zur Untersuchung des dargestellten borhaltigen Antiöstrogens hinsichtlich seiner biologischen Aktivität, die von GABEL am BROOKHAVEN NATIONAL LABORATORY, Long Island, N.Y., unternommen wurden, sollten demonstrieren, in welchem Ausmaß das Bor-Antiöstrogen von Krebszellen mit bekanntem Rezeptorgehalt aufgenommen wird. Als Testzellinie dienten ZR75-1-Zellen, die einem Mammakarzinom entstammen, und deren Rezeptorgehalt in der Literatur mit 29 fMol/mg cytoplasmisches Protein angegeben wird (ENGEL et al.[6]). Die Zellkulturen wurden zunächst in RPMI-Wachstumsmedium, das mit 10% fötalem Rinderserum angereichert war, gezüchtet und bei 37°C mit 10^{-5} Mol des Bor-Antiöstrogens, gelöst in PBS-Puffer, behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 30 Minuten. Anschließend wurden die Zellen dreimal mit kaltem PBS-Puffer gewaschen, zur Ablösung vom Nährboden trypsiniert, durch Zentrifugieren isoliert und der Boranalyse zugeführt (GABEL et al.[17]). Entsprechend wurde im Kontrollversuch mit den rezeptorarmen ZR75-30-Zellen verfahren.[6]

Die Boranalyse deutete im Falle der ZR75-1-Zellen auf eine Aufnahme von 10^5 Molekülen des Bor-Antiöstrogens pro Zelle hin, während die Kontrollzellen nur unwesentliche Borgehalte oberhalb des Hintergrundes aufwiesen. Diese Werte entsprechen in ihrer Größenordnung in etwa der in der Literatur für diese Zellen angegebenen Anzahl von Östrogen-Rezeptoren. Wird der Einsatz von ^{10}B-angereichertem Material vorausgesetzt, errechnet sich daraus ein ^{10}B-Gehalt von etwa 0,02 µg ^{10}B/g Zellmasse. Um den für eine erfolgreiche Strahlenbehandlung bisher als erforderlich angesehenen Wert von 20 µg ^{10}B pro g Zellmasse zu erreichen, müßte der Borgehalt demnach um das 1000-fache erhöht werden. Bisher nur theoretische Berechnungen für einen 10 KeV-Neutronenstrahl (FAIRCHILD et al.[11]) deuten wohl eine mögliche Reduzierung der wirksamen Borkonzentration auf 2 µg ^{10}B/g Zellmasse an, würden jedoch das Bordefizit nur unwesentlich herabsetzen. Da die größtmögliche ^{10}B-Konzentration im Zellkern durch die Anzahl der als Transportmoleküle fungierenden

Östrogen-Rezeptoren in der Zelle eindeutig vorgegeben wird, kann trotz der zu erwartenden hohen Tumorselektivität sowie ausreichender Blutklärung demnach von einer Eignung des Bor-Antiöstrogens in der vorliegenden Form zur Neutroneneinfangtherapie nicht gesprochen werden.

Diese Bedenken sollten sich ganz besonders auch auf borierte Östrogene richten, da sie zu ähnlich niedrigen Borgehalten im Zellkern führen und zudem eine hinreichende Blutklärung nicht gewährleisten.

Durch die Einführung von Polymerketten des B-Dekachlor-o-carborans, die nach (29) gewonnen werden könnten, wäre eine exzessive Steigerung der Borbeladung des Antiöstrogens erreichbar. Die mit der hohen Bordotierung mit Sicherheit einhergehenden drastischen Änderungen im physiologischen Verhalten einer solchen als Makromolekül aufzufassenden Struktur (Molekulargewicht bei 500000) sprechen allerdings gegen Verbindungen dieser Art.

Unter diagnostischen Aspekten ist eine Anwendbarkeit borierter Antiöstrogene jedoch durchaus denkbar. Sie könnten zur in vivo-Bestimmung von Rezeptorgehalten in beispielweise durch Nadelbiopsien gewonnenem Zellmaterial dienen oder aber bei der Lokalisierung und Charakterisierung von rezeptorhaltigen Tumorzellen durch auf der ^{10}B-Einfangreaktion beruhende radiographische Verfahren (B. LARSSON et al.[38]).

5 Zusammenfassung und kritische Bewertung der Ergebnisse

5.1 Zu den Eigenschaften von B-Dekachlor-o-carboran und C-monosubstituierten Derivaten

B-Dekachlor-o-carboran ist als Lithiumsalz mit einer Reihe von potentiell elektrophilen Verbindungen umgesetzt worden. Als Reaktionspartner dienten Epoxide, Benzylbromide, Alkylbromide sowie MICHAEL-Akzeptoren. Auf diese Weise sind verschieden funktionalisierte C-monosubstituierte Derivate des B-Dekachlor-o-carborans synthetisiert worden. Im Hinblick auf die Borierung von Biomakromolekülen sind als potentiell bindungsfähig neben den chlorsulfonierten Produkten 4h und 7h insbesondere die Aminoverbindungen 4f sowie 9d-3 anzusehen.

Das zehnfach chlorierte Carboran-Gerüst hat sich als sehr sensibel gegenüber Hydrogenolyse-Bedingungen erwiesen. Daher sind Aminoverbindungen durch reduktive Verfahren aus Nitro- oder Nitril-Derivaten nicht zugänglich. Ihre Darstellung gelingt dagegen durch Umsetzungen des Lithiumsalzes des B-Dekachlor-o-carborans mit Verbindungen, die die Aminogruppe in maskierter Form enthalten. Aromatische Amine sind über das t-Butyloxycarbonyl-maskierte Derivat darstellbar, während aliphatische Amine aus entsprechenden Phthalimiden gewonnen werden können.

Die Darstellung von Derivaten mit Isonitril- bzw. Epoxy-Funktionen, die ebenfalls zur Bindung an tumorselektive Vehikel befähigen, ist nicht gelungen. Die Synthese einer Isonitril-Verbindung scheiterte an der erfolglosen Isolierung der Derivate 4i bzw. 7i, die offenbar aufgrund von Folgereaktionen des stark basischen Isonitril-Kohlenstoffs mit dem aciden Carboranyl-Proton nicht möglich ist. Daneben ist die Identität der Ausgangsverbindung als 4d noch nicht endgültig geklärt. Verantwortlich für das Mißlingen

der Epoxidierung der ungesättigten Borverbindungen 5m und 3-Hydroxy-4-(B-dekachlor-o-carboranyl)buten-(1) ist die zu geringe Elektronendichte an der C-C-Doppelbindung aufgrund des sehr stark elektronenziehenden chlorierten Borkäfigs. Unter alkalischen Bedingungen, die die wenig nucleophile C-C-Doppelbindung in α,β-ungesättigten Ketonen noch epoxidieren, wäre eine erfolgreiche Umsetzung zunächst denkbar, sollte aber wegen der spontanen Weiterreaktion eventuell entstandenen Epoxids nach (4) ausgeschlossen werden können. Insofern erscheint auch die durch formale Einführung einer längeren Alkylkette zwischen Borkäfig und C-C-Doppelbindung wohl zu ermöglichende Epoxidierung wenig zweckmäßig, da aufgrund der Anwesenheit sowohl eines nucleophilen als auch eines relativ stark elektrophilen Zentrums in der Epoxy-Verbindung bei der basisch katalysierten Bindung an Biomakromoleküle immer mit Konkurrenzreaktionen nach (4) zu rechnen ist.

Im Zuge der Untersuchungen hat sich gezeigt, daß die Umsetzungen mit Epoxiden am leichtesten ablaufen (schon bei 0°C), während die Reaktionen mit Benzylbromiden und besonders mit Alkylbromiden wesentlich drastischere Bedingungen erfordern (Siedetemperatur des verwendeten Reaktionsmediums). MICHAEL-Additionen erfolgen schon im Bereich zwischen 30 und 50°C. Es ergibt sich folgende Reihe abnehmender Reaktivität der Reaktionspartner:

Epoxide > MICHAEL-Akzeptoren > Benzylbromide > Propylbromide > Ethylbromide > Methylbromide

Umsetzungen mit Epoxiden und Benzyl- bzw. Alkylbromiden führen zu monosubstituierten Produkten, während bei MICHAEL-Additionen ausschließlich Disubstitution beobachtet wird.

Die pK_s-Werte der monosubstituierten Verbindungen liegen im Bereich zwischen 6,2 und 6,4. Sie sind nahezu identisch mit dem unter gleichen Bedingungen ermittelten Wert für das B-Dekachlor-o-carboran (pK_s = 6,3). Die Acidität des Carboranyl-Protons bleibt demzufolge auch nach der Monosubstitution uneingeschränkt erhalten.

Im Gegensatz zum gut wasserlöslichen Anion des B-Dekachlor-o-carborans erwiesen sich die Lithium- bzw. Natriumsalze der alkylierten Borverbindungen 4 und 5 als nahezu wasserunlöslich. Verantwortlich für diesen Befund

könnte eine von GABEL [16] vorgeschlagene Ladungsdelokalisierung sein. Entsprechend läßt sich im IR-Spektrum (Fig. 9) eine starke Wasserstoffbrücke erkennen. Die Gültigkeit der Hypothese ist jedoch noch nachzuweisen. Die entsprechenden Salze der Verbindungen 7 und 9-x zeigen in ähnlicher Weise eine verminderte Wasserlöslichkeit und deuten auf einen nicht unerheblichen Einfluß der hydrophoben Substituenten. Eine Möglichkeit, um dennoch gut wasserlöskiche borhaltige Biomakromoleküle synthetisieren zu können, sollte durch die Einführung solubilisierender Funktionen, z.B. der Sulfon- und Carbonsäure-Gruppen, gegeben sein. Als geeignete Stammverbindung ist dabei das C-Benzyl-B-dekachlor-o-carboran anzusehen, das einerseits keine Möglichkeiten zur intramolekularen Assoziation des Carboranyl-Protons bietet und andererseits durch die formale Einführung einer Bindungsfunktion sowie einer solubilisierenden Gruppe in den aromatischen Kern in ein gut wasserlösliches Derivat überführt werden könnte. Aufgabe weiterer Forschungstätigkeit wäre es, anhand dieses Aspektes Wege zur Synthese derartiger Verbindungen aufzuzeigen sowie deren Eigenschaften im Hinblick auf ihre Wasserlöslichkeit und Bindungsfähigkeit an Biomakromoleküle zu untersuchen. Gegebenenfalls könnte dann auf den Einsatz des in toxischer Hinsicht nicht unbedenklichen chlorierten Ausgangsmaterials verzichtet und auf die wesentlich intensiver erforschte Chemie des o-Carborans zurückgegriffen werden.

Die Möglichkeiten zur Identifizierung der dargestellten Borverbindungen beschränken sich im wesentlichen auf die Auswertung ihrer IR- und NMR-Spektren. Massenspektren sind kaum aussagekräftig, da der chlorierte Borkäfig unter den üblichen Bedingungen vollkommen unreproduzierbar fragmentiert wird und somit eine eindeutige Interpretation nicht möglich ist. Charakteristisch für die monosubstituierten Derivate des B-Dekachlor-o-carborans sind die intensiven Absorptionsbanden der B-Cl-Valenzschwingung zwischen 1000 und 1150/cm, das der Carboran-Wasserstoff-Bindung entsprechende Signal bei 3000/cm in den IR-Spektren sowie die breite Resonanz des H/D-tauschenden Carboranyl-Protons bei 6,8 ppm in den NMR-Spektren. Die Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren wird erschwert durch den Umstand, daß der Protonenanteil am Molekulargewicht dieser Verbindungen nur geringfügig über 1% liegt und deren Löslichkeit in den gebräuchlichen Lösungsmitteln begrenzt ist.

5.2 Zur Aufreinigung von B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivaten

Anhand eines Modelltrennproblems sind Möglichkeiten zur Aufreinigung von B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivaten unter HPLC-Bedingungen aufgezeigt worden. Gute Trennleistungen wurden mit einem Acetonitril/Wasser-System mit 45%igem Acetonitril-Anteil auf RP-Material erzielt. Die analytische Lösung des Trennproblems sollte zu einer Fraktionierung auch in präparativem Maßstab führen können.

Bei dem Einsatz von Chloroform bzw. Chloroform/Methanol-Systemen als Laufmittel ist eine in der Handhabung sehr einfache (drucklose) Säulenchromatographie auf Kieselgel möglich. Diese Laufmittelsysteme unterdrücken das charakteristische "tailing" der B-Dekachlor-o-carboranyl-Verbindungen in starkem Maße und gewährleisten eine schnelle und sorgfältige Aufreinigung unter nur geringfügigen Verlusten.

Mit der Lösung der Aufreinigungsprobleme sollte nunmehr eine wesentlich verbesserte Reproduzierbarkeit bei der Borierung von Biomakromolekülen sowie eine exaktere Bestimmung des Borierungsgrades gewährleistet sein.

5.3 Zur Anwendbarkeit borierter Antiöstrogene bei der ^{10}B-Neutroneneinfangtherapie

Ein borhaltiges Derivat des biologisch aktiven Antiöstrogens U-23,469-M ist synthetisiert worden. Ausgehend vom beschriebenen Tetrahydronaphthalin Me-17 wurde die Darstellung durch Umsetzung mit Epichlorhydrin in basischem Medium, Reaktion des entstandenen Epoxids mit dem Lithiumsalz des B-Dekachlor-o-carborans und schließlich durch selektive Etherspaltung der 6-Methoxy-Funktion mit Bortribromid realisiert. Die zunächst ungelösten Aufreinigungsprobleme erforderten einen alternativen Weg, der durch den Einsatz geeigneter Schutzgruppen für die Hydroxylfunktionen ermöglicht wurde. Zu-

sätzlich konnte dadurch die Zahl der Syntheseschritte vermindert werden. Aufgrund der Lösung der Trennprobleme erscheint jedoch die auf der Originalvorschrift basierende Strategie zweckmäßiger, da nach diesem Verfahren das Endprodukt in wesentlich höherer Ausbeute, bezogen auf Phenol als Startverbindung, gewonnen werden kann.

Die Synthese eines homologen Derivats mit einer um eine Hydroxymethylen-Gruppe erweiterten Seitenkette gelang aufgrund der Instabilität epoxidierter B-Dekachlor-o-carboranylverbindungen nicht.

Erste Versuche mit Östrogen-Rezeptoren enthaltenden ZR-75-1-Zellen führten zu einer Aufnahme von etwa 100000 Molekülen des borierten Antiöstrogens pro Zelle, während die rezeptorarmen ZR-75-30-Zellen im Kontrollexperiment nur einen unwesentlichen Borgehalt aufwiesen. Daraus errechnet sich bei dem Einsatz von ^{10}B-angereichertem Material eine Borkonzentration von etwa 0,02 µg ^{10}B/g Zellmasse. Um den zur Zeit als notwendig beurteilten Mindestborgehalt von 20 µg zu erreichen, wäre eine um das tausendfache erhöhte Borbeladung eines Antiöstrogenmoleküls erforderlich und durch Einführung von Polymerketten des Borkäfigs auch zumindest gedanklich nachvollziehbar. Die mit der hohen Borbeladung einhergehenden drastischen Änderungen im physiologischen Verhalten einer solchen als Makromolekül aufzufassenden Struktur sollten jedoch ein Unterfangen dieser Art nicht rechtfertigen.

Bor-Antiöstrogene sollten jedoch anwendbar sein bei der in vivo-Bestimmung von Rezeptorgehalten in beispielsweise durch Nadelbiopsien gewonnenem Zellmaterial sowie bei der Lokalisierung und Charakterisierung von rezeptorhaltigen Tumorzellen durch auf der ^{10}B-Einfangreaktion basierende radiographische Verfahren.

6 Experimentelle Arbeiten

6.1 Allgemeine Bemerkungen

Die Schmelzpunkte wurden im Schmelzpunktbestimmungsapparat IA 6304 der Firma ELECTROTHERMAL ermittelt. Die Temperaturangaben sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren wurden mit dem IR-400 Spektrometer der Firma SHIMADZU aufgenommen. Als Referenz diente Luft. Die Aufnahmezeit betrug, sofern nicht anders vermerkt, sechs Minuten. Die angegebenen Werte für die Absorptionsbanden sind als Wellenzahlen (1/cm) zu verstehen.

Die Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren erfolgte, sofern nicht anders vermerkt, mit dem EM 360 NMR-Spectrometer der Firma VARIAN. Die chemischen Verschiebungen sind in δ-Werten angegeben. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan (TMS) bzw. Aceton-d_6 (δ = 2,09; bezogen auf TMS).

Die UV-Spektren wurden mit dem Spectrophotometer 554 der Firma PERKIN ELMER aufgenommen.

Die dünnschichtchromatographische Analyse wurde auf DC-Mikrokarten mit Fluoreszenz-Indikator der Firma RIEDEL DE HAEN vorgenommen. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte, wenn nicht anders vermerkt, durch 3-minütiges Behandeln mit Joddampf. B-Dekachlor-o-carboran und seine Derivate traten dabei als bräunliche Flecken auf gelblichem Hintergrund auf.

Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung der B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate diente Kieselgel 60 (230 - 400 mesh ASTM) der Firma MERCK als stationäre Phase. Generell wurden 35 g Kieselgel bei einem 2 mmolaren Ansatz eingesetzt. Die verwendeten Laufsysteme wurden aus Lösungsmitteln mit den

Reinheitsgraden "pro analysi" (MERCK) bzw. "für Analyse" (RIEDEL DE HAËN) zusammengestellt.

Die Elementaranalysen wurden von der Firma BELLER, Göttingen, durchgeführt.

6.2 Darstellung von B-Dekachlor-o-carboran und C-substituierten Derivaten

6.2.1 Darstellung von B-Dekachlor-o-carboran

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift (L.I. ZAKHARKIN, V.I. STANKO und A.I. KLIMOVA, 1964 [70]).
4,000 g (27,736 mMol) o-Carboran wurden in 400 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und im Photoreaktor unter Rückfluß chloriert. Die Belichtung erfolgte durch einen Quecksilber-Hochdruck-Tauchbrenner. Die Belichtungszeit betrug vier Stunden. Nach dem Abkühlen wurde i.V. auf etwa 300 ml (bis zur vollständigen Entfärbung) eingeengt, um im Reaktionsgemisch gelöstes Chlor weitgehend zu entfernen. Im Anschluß wurde das Produkt bei -21°C erschöpfend ausgefällt und durch Umkristallisieren in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff gereinigt.

Ausbeute: 95% = 12,88 g; farblose Kristalle; F = 298-303°C

IR (KBr-Pressling, IR-1): 3030, 3005 (C-H-Valenz); 1175, 1130 (vermutlich B-C-Valenz); 1040-980 (B-Cl-Valenz)

6.2.2 Darstellung der kernsubstituierten 1-Phenoxy-2,3-epoxypropane (3)

Die Darstellung erfolgte nach einer Literaturvorschrift für das unsubstituierte Epoxypropan 3a (H. JAHN, 1959 [31]).
Das Gemisch aus 0,1 Mol des betreffenden Phenols (1) und 75 ml frisch de-

stilliertem Epichlorhydrin wurde am Wasserabscheider unter Rühren zum Sieden erhitzt. Bei Siedebeginn erfolgte langsames Zutropfen von 10 ml 40%iger Natronlauge (innerhalb 90 Minuten). Nach erschöpfender Wasserabscheidung und einer Nachreaktionszeit von 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt, vom ausgefallenen Natriumchlorid sowie i.V. bis 40° C von der Hauptmenge des überschüssigen Epichlorhydrins befreit und der weiteren individuellen Aufarbeitung zugeführt.

6.2.2.1 1-Phenoxy-2,3-epoxypropan (3a)

Nach zweimaligem Waschen mit Wasser und azeotroper Trocknung mit Benzol wurde der gelbe ölige Rückstand i.V. über eine Kolonne fraktioniert.

Ausbeute: 70% = 10,51 g; farbloses Öl; Kp = 124-128°C; n_D^{20} = 1,5292

IR (Film, IR-2): 3050 (C-H-Valenz, arom.); 3000 (C-H-Valenz, Epoxid); 1595, 1580, 1490 (C=C-Valenz, arom.); 1240 (C-O-Valenz, araliph. sowie Epoxid); 910, 810 (C-O-Valenz, Epoxid); 750, 685 (C-H-Deformation, Monosubst.)

Pyridintest auf Epoxide positiv

6.2.2.2 1-(p-Nitrophenoxy)-2,3-epoxypropan (3b)

Der braune ölige Rückstand wurde mit 75 ml Methanol versetzt und 10 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach Abtrennung ungelöster Stoffe wurde die Lösung zur Ausfällung des Produktes über Nacht bei -21° C aufbewahrt. Anschließend erfolgte Isolierung, Waschen mit wenig eiskaltem Methanol und Trocknung der Substanz.

Ausbeute: 68% = 13,27 g; schwach gelbes Pulver; F = 68°C

IR (KBr-Pressling, IR-3): 1510, 1340 (N-O-Valenz); 1250, 905, 805 (C-O-Valenz, Epoxid); 840 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

Pyridintest auf Epoxide positiv

6.2.2.3 1-(p-Cyanophenoxy)-2,3-epoxypropan (3c)

Die Aufarbeitung erfolgte in 75 ml Ethanol analog 6.2.2.2.

Ausbeute: 70% = 12,26 g; farblose Kristalle; F = 64°C

IR (KBr-Pressling, IR-4): 2225 (C≡N-Valenz); 1245, 910, 810 (C-O-Valenz, Epoxid); 835 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

Pyridintest auf Epoxide positiv

6.2.2.4 1-(p-Formamidophenoxy)-2,3-epoxypropan (3d)

6.2.2.4.1 4-Formamidophenol (1d)

Die Darstellung erfolgte nach einer modifizierten Literaturvorschrift (DAHL und Co., 1903[4]).
Ein Gemisch aus 27,30 g (0,25 Mol) 4-Aminophenol (1f) und 50 ml 50%iger Ameisensäure wurde unter Stickstoff 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Während der Abkühlphase wurde die gelbe Lösung mit 50 ml Wasser verdünnt, wobei zunächst Eintrübung, dann Ausfällung eines farblosen Festkörpers unter Entfärbung der Lösung eintrat. Das ausgefallene Produkt wurde bei +5° C isoliert, mehrmals mit Eiswasser gewaschen und zur weiteren Reinigung unter N_2 in Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 62% = 21,26 g; farblose Nadeln; F = 142-144°C

IR (KBr-Pressling): 3310, 3090 (N-H-Valenz); 2795 (C-H-Valenz, Aldehyd); 1665 (C=O-Valenz, Amid I); 1510 (N-H-Deformation, Amid II); 830 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

6.2.2.4.2 Umsetzung des Phenols 1d mit Epichlorhydrin

Die Umsetzung erfolgte analog 6.2.2 in Stickstoffatmosphere. Der hellbraune ölige Rückstand, ein Gemisch aus mehreren Produkten, wurde durch dreimaliges intensives Verrühren mit jeweils 50 ml n-Hexan vom Epichlorhydrin befreit

und ohne weitere Identifizierung der folgenden Umsetzung zugeführt.

Auswaage: 19,50 g

Pyridin-Test auf Epoxide positiv

6.2.2.5 1-(N-t-Butyloxycarbonyl-4'-aminophenoxy)-2,3-epoxypropan (3e)

6.2.2.5.1 N-t-Butyloxycarbonyl-4-aminophenol (1e)

In eine Lösung von 10,92 g (0,1 Mol) 4-Aminophenol und 0,1 Mol Triethylamin in 200 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) wurden unter N_2-Atmosphere und Kühlung im Eis-Kochsalz-Bad bei -8 bis -2°C 0,11 Mol Di-t-Butyldicarbonat eingerührt. Nach 45 Minuten wurde die Kühlung entfernt und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bis zu einer Siedetemperatur von 56°C abdestilliert. Der hellbraune ölige Rückstand wurde unter Eiskühlung und starkem Rühren mit 100 ml Wasser und 150 ml Ethylacetat versetzt und mit verd. $KHSO_4$ -Lösung auf pH 2 gebracht. Nach der Phasentrennung erfolgte zweimalige Extraktion der wäßrigen Phase mit je 50 ml Ethylacetat, zweimaliges Waschen der vereinigten organischen Phasen mit je 100 ml Wasser und Trocknung über Natriumsulfat. Anschließend wurde das Lösungsmittel i.V. abgezogen und der Rückstand 90 Minuten mit 450 ml siedendem Tetrachlorkohlenstoff behandelt. Dabei kristallisierte das zuvor als braunes Öl angefallene Produkt zu feinen weißen Nadeln um, die isoliert und an der Luft getrocknet wurden.

Ausbeute: 85% = 17,89 g; farblose Nadeln; F = 144-145°C

IR (KBr-Pressling): 3350 (N-H-Valenz, monosubst. Amid); 3030 (C-H-Valenz, arom.); 2960, 2925 (C-H-Valenz, aliph.); 1690 (C=O-Valenz, Amid I, Urethan); 1605 (C=C-Valenz, arom.); 1525 (N-H-Deformation, Amid II); 1390, 1365 (C-H-Deformation, t-Butylrest); 825 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

6.2.2.5.2 Umsetzung des Phenols 1e mit Epichlorhydrin

Die Umsetzung erfolgte analog 6.2.2.
Das Rohprodukt wurde in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert und

nach der Isolierung mit n-Hexan gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 90% = 23,88 g; farbloses Pulver; F = 84°C

IR (KBr-Pressling, IR-5): 3350 (N-H-Valenz, monosubst. Amid); 3040 (C-H-Valenz, arom. und Epoxid-C-H); 2990, 2970, 2950 (C-H-Valenz, aliph.); 1685 (C=O-Valenz, Amid I, Urethan); 1600 (C=C-Valenz, arom.); 1520 (N-H-Deformation, Amid II); 1375, 1365 (C-H-Deformation, t-Butylrest); 1260-1235 (C-O-Valenz, araliph. und Epoxid); 910, 800 (C-O-Valenz, Epoxid); 820 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

Pyridintest auf Epoxide positiv

6.2.3 Darstellung der 1-substituierten 2-Hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propane 4 und 5

Eine Suspension aus 4,00 mMol B-Dekachlor-o-carboran und 50 ml n-Hexan wurde bei Raumtemperatur mit 4,00 mMol Butyllithium (in Form einer 15%igen Hexan-Lösung) versetzt und 3 Stunden lang gut gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von 4,00 mMol der Epoxidverbindung 2 bzw. 3. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 4 Stunden gerührt und mit 50 ml Eiswasser hydrolysiert. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase (pH etwa 10) auf 100 ml verdünnt, zur Ausfällung des Produktes 72 Stunden bei +5°C aufbewahrt und das isolierte Produkt eventueller individueller Reinigung zugeführt. Durch anschließendes Ansäuern der wäßrigen Lösung mit verd. Salzsäure ließ sich nicht umgesetztes B-Dekachlor-o-carboran zurückgewinnen.

6.2.3.1 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (4a)

Das getrocknete Produkt wurde in 100 ml n-Heptan umkristallisiert.

Ausbeute: 70% = 1,789 g; farblose Kristalle; F = 170-173°C (Rotfärbung)

IR (KBr-Pressling, IR-6): 3540 (O-H-Valenz, nicht assoziiert); 2980 (C-H-Valenz, Carboranyl-H und aliph.); 2920, 2860 (C-H-Valenz, aliph.); 1595, 1585, 1490 (C=C-Valenz, arom.); 1230 (C-O-Valenz, araliph.); 1040-1015

(B-Cl-Valenz); 750, 685 (C-H-Deformation, Monosubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-1): 3,07 (m, 2 H, -O-CH_2-); 4,11 4,19 (d, 2 H, -CH_2 -Carboran); 4,36 (s, 1 H, -O-H); 4,90 (m, 1 H, -C-H); 6,90 (s, 1 H, Carboranyl-H); 7,10 (m, 5 H, arom.)

6.2.3.2 1-(p-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)-propan (4b)

Das Produkt fiel in reiner Form an.

Ausbeute: 75% = 2,050g; schwach gelbliche Nadeln; F = 258-265°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-7): 3560 (O-H-Valenz, nicht assoziiert); 3440 (O-H-Valenz, Restwasser im Pressling); 2990-2980 (C-H-Valenz, Carboranyl-H und aliph.); 1605, 1585, 1495 (C=C-Valenz, arom.); 1510, 1335 (N=O-Valenz, konjugiert); 1255 (C-O-Valenz, araliph.); 1040-1015 (B-Cl-Valenz); 840 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6,NMR-2): 3,07 3,19 (d, 2 H, -O-CH_2-); 4,36 4,44 (d, 2 H, -CH_2-Carboran); 5,01 (m, s, 2 H, -C-H, -O-H); 6,97 (s, 1 H, Carboranyl-H); 7,11 7,26 8,17 8,32 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.)

6.2.3.3 1-(p-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)-propan (4c)

Das Produkt fiel in reiner Form an.

Ausbeute: 92% = 2,443g; farbloses Pulver; F: 360°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-8): 3560, 3380 (O-H-Valenz); 2995 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 2970, 2920, 2860 (C-H-Valenz, aliph.); 2225 (C≡N-Valenz, konjugiert); 1600, 1575, 1500 (C=C-Valenz, arom.); 1255 (C-O-Valenz, araliph.); 1015-1040 (B-Cl-Valenz); 830 (C-H-Deformation)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-3): 3,02 3,14 (d, 2 H, -O-CH_2-); 4,27 4,34

(d, 2 H, $-CH_2$-Carboran); 4,95 (m, s, 2 H, $-\dot{C}_t$-H, -O-H); 6,95 (s, 1 H, Carboranyl-H); 7,04 7,20 7,63 7,79 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.)

6.2.3.4 1-(p-Formamidophenoxy)-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)-propan (4d)

Eingesetzt wurde das Rohprodukt aus 6.2.2.4.2. in leichtem Überschuss. Bei der Aufarbeitung fiel ein farbloses festes sowie einheitliches Produkt an, dessen Identität als 4d noch nicht endgültig nachgewiesen ist. Aufgrund der geringen Löslichkeit in den zur Verfügung stehenden deuterierten Lösungsmitteln läßt die mangelnde Qualität des NMR-Spektrums keine eindeutige Interpretation zu.

Ausbeute: 55% = 1,500g; farbloses Pulver; F: 360°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-9): 3400 (N-H-Valenz und O-H-Valenz); 3000 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 2940, 2920 (C-H-Valenz, aliph.); 2870 (C-H-Valenz, Aldehyd; 1670 (C=O-Valenz, Amid I); 1600 (C=C-Valenz, arom.); 1510 (N-H-Deformation, Amid II und C=C-Valenz, arom.); 1235 (C-O-Valenz, araliph.); 1020 (B-Cl-Valenz); 820 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-4): 2,96 3,13 (d, 2 H, $-O-CH_2-$); 4,02 4,11 (d, 2 H, $-CH_2$-Carboran); 4,70 (m, 1 H, $-\dot{C}_t$-H); 6,80 (s, 1 H, Carboranyl-H); 6,94 (s, 1 H, -N-H); 6,78 6,94 7,46 7,62 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.); 8,23 (s, 1 H, -CHO)

6.2.3.5 1-(N-t-Butyloxycarbonyl-4'-aminophenoxy)-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (4e)

Das Produkt fiel in relativ reiner Form an.

Ausbeute: 90% = 2,715 g; farbloses Pulver; F: 360°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-10): 3380 (N-H-Valenz und O-H-Valenz); 2995 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 2980, 2930, 2875 (C-H-Valenz, aliph.); 1690 (C=O-Valenz, Amid I, Urethan); 1590 (C=C-Valenz, arom.); 1510 (N-H-Deforma-

tion, Amid II und C=C-Valenz, arom.); 1390, 1365 (C-H-Deformation, t-Butylrest); 1225 (C-O-Valenz, araliph.); 1015-1040 (B-Cl-Valenz); 830 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

^{1}H-NMR (Chloroform-d_1, NMR-5): 1,45 (s, 9-H, $-C(CH_3)_3$); 2,73 (m, 2 H, $-O-CH_2$ -); 2,88 (s, 1 H, -O-H ?); 3,86 (m, 2 H, $-CH_2$-Carboran); 4,73 (m, 1 H, -C-H); 5,58 (s, 1 H, Carboranyl-H); 6,33 (s, 1H, -N-H); 6,63, 6,77, 7,10, 7,24 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.); 7,16 (s, Chloroform)

6.2.3.6 1-(p-Aminophenoxy)-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)-propan (4f)

6.2.3.6.1 aus 4e

Zu 1,0 mMol (754 mg) des geschützten Amins 4e wurden 5 ml Dichlormethan sowie bei 0° C unter gutem Rühren 1 ml Trifluoressigsäure gegeben. Nach 60 Minuten wurden 20 ml Wasser hinzugefügt und das Gemisch zur Spaltung des Trifluoressigsäure-Amin-Komplexes unter starkem Rühren mit 1n Natronlauge alkalisiert. Anschließend wurde mit 1n Salzsäure vorsichtig neutral gestellt und mit 100 ml Wasser verdünnt. Nach 10 Minuten wurde der ausgefallene beigefarbene Festkörper isoliert, gründlich mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Zur Reinigung des Produktes wurde säulenchromatographisch fraktioniert (Chloroform/Ethanol 6/1).

Ausbeute: 73% = 477 mg; farbloses Pulver; F: 110°C (nicht eindeutig feststellbar

IR (KBr-Pressling, IR-11): 3400 (N-H-Valenz); 2995 (C-H-Valenz, aliph.); 2900 (N-H-Valenz, protoniert); 1610, 1505 (N-H-Deformation, protoniert und C=C-Valenz, arom.); 1460, 1425 (C-H-Deformation, aliph.); 1230 (C-O-Valenz, araliph.); 1020 (B-Cl-Valenz); 820 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-6): nicht eindeutig interpretierbar
3,08 (m, 2 H; $-O-CH_2$-); 4,30 (d, 2 H, $-CH_2$-Carboran); 4,98 (m, 2 H, -C-H, -O-H); 7,35 (q, 4 H, arom.); 7,2 (?, 3 H, $-NH_3^+$)

6.2.3.6.2 aus 4b

A) Reduktion mit Hydrazinhydrat:
2,0 mMol (1,368 g) 4b wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 0,5 ml Hydrazinhydrat (80%) versetzt. Bei 40°C wurden anschließend innerhalb von 35 Minuten insgesamt 0,5 g RANEY-Nickel (basisch, zweimal gewaschen) in kleinen Portionen eingetragen. Dabei fiel ein farbloser Festkörper aus, der die Lösung erstarren ließ. Daraufhin wurden weitere 20 ml Methanol zugefügt und das Gemisch zum Sieden erwärmt. 10 Minuten nach Beendigung der letzten Zugabe wurde der Kontakt heiß abgetrennt und die klare Lösung 16 Stunden bei -18° C aufbewahrt. Anschließend wurde der ausgefallene Niederschlag isoliert und als Hydrazinmonohydrochlorid identifiziert (0,60 g; farblose, feine Nadeln; F: 92-93°C; IR-12)

B) Reduktion mit Wasserstoff:
1,0 mMol (684 mg) der Nitroverbindung 4b wurden in 25 ml trockenem Ethanol gelöst. Nach Zusatz von 10 mg Pd/Aktivkohle wurde bei 0°C unter starkem Rühren ein schwacher Wasserstoffstrom eingeleitet (2 Blasen/sec). Nach 10 Minuten wurde die Hydrierung abgebrochen und der Katalysator abgetrennt. Qualitive Nachweisreaktionen für aromatische Amine (Diazotierung/Kopplung) verliefen bei vier Gemischkomponenten positiv. Eine Aufarbeitung der nach Entfernen des Lösungsmittels sirupösen Masse war aufgrund der Komplexität des Gemisches nicht möglich.

6.2.3.7 1-[p-(Aminomethyl)phenoxy]-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (4g)

A) Reduktion von 4c mit Lithiumaluminiumhydrid:
Zu einer Lösung von 1,0 mMol (664 mg) 4c in 20 ml gut getrocknetem Diethylether wurden unter starkem Rühren 50 mg Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Nach fünf Stunden konnte im Dünnschichtchromatogramm keine Ausgangsverbindung mehr nachgewiesen werden. Das Gemisch zeigte sich jedoch ähnlich komplex wie jenes aus 6.2.3.6.2 und wurde daher nicht weiter aufgearbeitet.

B) Reduktion von 4c nach BOUVEAULT-BLANC:
1,0 mMol 4c wurden in 10 ml trockenem Isopropanol gelöst und innerhalb von drei Stunden nach und nach mit kleinsten Stückchen Natrium versetzt, bis

insgesamt etwa 100 mg zugegeben waren. Sobald alles Natrium zersetzt war, wurde mit weiterem Isopropanol auf 50 ml verdünnt und mit 1n Salzsäure vorsichtig neutral gestellt. DC-Untersuchungen gaben Hinweise auf Aminofunktionen und wiesen das Reaktionsgemisch als zu komplex für eine weitere Aufarbeitung aus.

6.2.3.8 1-(p-Chlorsulfonylphenoxy)-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (4h)

Zu 300 mg (0,4695 mMol) 4a wurden unter Eiskühlung und schwachem Rühren 20 Tropfen frisch destillierte Chlorsulfonsäure gegeben. Unter reger Gasentwicklung entstand eine klare braune Lösung, die nach 15 Minuten unter weiterer Kühlung vorsichtig hydrolysiert wurde. Der ausfallende Niederschlag wurde zweimal mit Eiswasser gewaschen und i.V. über P_2O_5 getrocknet. Aufgrund zu geringer Löslichkeiten in den zur Verfügung stehenden deuterierten Lösungsmitteln ist das NMR-Spektrum nicht eindeutig interpretierbar.

Ausbeute: 55% = 0,190 g; beigefarbenes Pulver; F: 70°C (nicht eindeutig)

IR (KBr-Pressling, IR-13): 3560, 3430 (O-H-Valenz, auch Restwasser); 3005 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 2950, 2925 (C-H-Valenz, aliph.); 1590, 1580, 1495 (C=C-Valenz, arom.); 1370, 1160 (S=O-Valenz); 1260 (C-O-Valenz, araliph.); 1020 (B-Cl-Valenz); 830 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-7): 2,92 3,02 (d, 2 H, -O-CH_2-); 4,23 4,32 (d, 2 H, -CH_2-Carboran); 4,75 (m, 1 H, -$\overset{|}{C}$-H); 7,15 7,30 7,92 8,08 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.)

6.2.3.9 1-(p-Isocyanophenoxy)-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)-propan (4i)

Die Umsetzungen erfolgten in Anlehnung an Literaturvorschriften (W.R. HERTLER und E.J. COREY, 1958; A)[26] sowie I. UGI und R. MEYR, 1960; B)[65]).

A) Die orangefarbene Lösung aus 0,800 g (1,1732 mMol) 4d und 0,25 g p-Toluolsulfochlorid in 10 ml Pyridin wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach

160 Minuten ließen sich die Ausgangsprodukte bei der DC-Kontrolle nicht mehr nachweisen. Zur Hydrolyse wurde mit 10 ml Eiswasser versetzt. Anschließend erfolgte 4-malige Extraktion mit jeweils 40 ml Diethylether. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und i.V. lösungsmittelfrei gezogen. Der ölige Rückstand (im wesentlichen Pyridin) wurde mit 100 ml Wasser behandelt. Der dabei innerhalb von 16 Stunden ausgefallene Festkörper wurde isoliert und nach dem Trocknen als 4d identifiziert. Die wäßrigen Phasen lieferten kein Produkt.

B) Ein Gemisch aus 5 ml trockenem t-Butanol und 0,17 g Kalium-t-butylat wurde bei 70°C unter Rühren mit 0,341 g (0,5 mMol) 4d versetzt. Nach 10-minütigem Sieden unter Rückfluß erfolgte Abkühlung auf Raumtemperatur sowie Zugabe von 5 Tropfen Phosphoroxychlorid. Das Gemisch wurde wiederholt auf etwa 70° C erwärmt und nach 5 Minuten auf Raumtemperatur gekühlt. Zur Hydrolyse wurde mit Eis/Wasser versetzt. Dreimaliges Extrahieren mit Diethylether sowie übliche Aufarbeitung erbrachten ein braunes Öl, das beim Verreiben mit Wasser erstarrte und nach der Isolierung als 4d identifiziert wurde. Die wäßrigen Phasen enthielten keine Borverbindung.

6.2.3.10 1-Chlor-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (5j)

Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Chloroform/Ethanol 99/1).

Ausbeute: 88% = 2,046 g; farbloses Pulver; F: 338-345°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-14): 3540 (O-H-Valenz, nicht assoziiert); 2990 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 1435 (C-H-Deformation, aliph.); 1020 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-8): 2,95 (m, 2 H, Cl-CH_2-); 3,71 3,79 (d, 2 H, $-CH_2$ -Carboran); 4,75 (m, 1 H, -C-H); 5,52 (s, 1 H, -O-H); 6,81 (s, 1 H, Carboranyl-H)

6.2.3.11 1-Brom-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (5k)

Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Chloro-

form/Ethanol 99/1).

Ausbeute: 73% = 1,827 g; farbloses Pulver, F: 315-322°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-15): 3540 (O-H-Valenz, nicht assoziiert); 2985 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 1430 (C-H-Deformation, aliph.); 1020-1040 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-9): 3,04 (m, 2 H, Br-CH_2-); 3,70 3,79 (d, 2 H, -CH_2 -Carboran); 4,84 (s, 1 H, -O-H); 5,13 (m, 1 H, -$\dot{C}$-H); 6,94 (s, 1 H, Carboranyl-H)

6.2.3.12 1,2,-Dihydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (51)

Das Produkt fiel in reiner Form an.

Ausbeute: 86% = 1,936 g; farbloses Pulver; F: 340-349°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-16): 3580, 3530 (O-H-Valenz, kaum assoziiert); 3400 (O-H-Valenz, Restwasser); 2950 (C-H-Valenz, Carboranyl-H und aliph.); 1010 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-10): 2,97 (m, 2 H, O-CH_2-); 3,57 3,67 (d, 2 H, -CH_2 -Carboran); 4,00 (s, 2 H, -OH); 4,50 (m, 1 H, -$\dot{C}$-H); 6,78 (s, 1 H, Carboranyl-H)

6.2.3.13 1-Allyloxy-2-hydroxy-3-(B-dekachlor-o-carboranyl)propan (5m)

Der beigefarbene Festkörper wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Chloroform/ethanol 99/1).

Ausbeute: 79% = 1,905 g; farbloses Pulver; F: 139-141°C

IR (KBr-Pressling, IR-17): 3550 (O-H-Valenz, nicht assoziiert); 3095 (C-H-Valenz, $\rangle C{=}CH_2$); 3010 (C-H-Valenz, $\rangle C{=}CH-$); 2980 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 2930 (C-H-Valenz, aliph.); 2880 (C-H-Valenz, -$\dot{C}$H); 1060-1020 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-11): 2,88 (m, 2 H, -O-CH_2-); 3,54 (d, 2 H, -CH_2 -Carboran); 4,01 (m, 2 H, >C=C-CH_2-O-); 4,61 (s, m, 2 H, -O-H, -CH); 5,22 (m, 2 H, =CH_2); 5,89 (m, 1 H, -CH=); 6,92 (s, 1 H, Carboranyl-H)

6.2.3.14 3-Hydroxy-4-(B-dekachlorcarboranyl)buten-(1)

Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Chloroform/Ethanol 99/1).

Ausbeute: 68% = 1,520 g; farbloses Pulver; F: 167°C

IR (KBr-Pressling, IR-18): 3490 (O-H-Valenz, nicht assoziiert); 3030 (C-H-Valenz, Carboranyl-H und -CH=CH_2); 2950 (C-H-Valenz, aliph.); 1435 (C-H-Deformation); 1020-1050 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-12): 2,74 2,85 (d, 2 H, -CH_2-Carboran); 4,90 (m, s, 2 H, -CH, -O-H); 5,30 (m, 2 H, =CH_2); 6,00 (m, 1 H, -CH=); 6,96 (s, 1 H, Carboranyl-H)

6.2.3.15 Epoxidierung der ungesättigten B-Dekachlor-o-carboranyl-Derivate 5m und 3-Hydroxy-4-(B-dekachlor-o-carboranyl)buten-(1)

1,0 mMol der ungesättigten Verbindung wurden in 25 ml trockenem Chloroform gelöst und innerhalb 3 Stunden bei 0°C portionsweise mit insgesamt 3 mMol p-Nitroperbenzoesäure versetzt. 30 Minuten nach der letzten Zugabe konnte auf dem Dünnschichtchromatogramm keine Ausgangsverbindung mehr nachgewiesen werden, dagegen gaben qualitative Nachweise auf Epoxide (Pyridin- bzw. Pikrinsäure-Test) positive Hinweise auf die gewünschte Umsetzung. Das Gemisch wurde vom ungelösten Festkörper (p-Nitro(per)benzoesäure) befreit, das Filtrat wurde i.V. eingedampft und der beigefarbene feste Rückstand einer säulenchromatographischen Fraktionierung (Chloroform/ Ethanol 99/1) unterzogen. Aus den Eluaten konnte kein Produkt isoliert werden. Ebenso erfolglos liefen Umsetzungen mit Perbenzoesäure und Monoperphthalsäure.

6.2.4 Darstellung der C-Benzyl-B-dekachlor-o-carborane (7)

Aus jeweils 2 mMol B-Dekachlor-o-carboran und Butyllithium wurde nach 6.2.3 in 10 ml trockenem n-Hexan das Lithiumsalz des B-Dekachlor-o-carborans dargestellt. Die Suspension wurde mit 2 mMol des Benzylbromids (6) versetzt und unter gutem Rühren 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde i.V. lösungsmittelfrei gezogen und der Rückstand der weiteren individuellen Aufarbeitung zugeführt.

6.2.4.1 C-Benzyl-B-dekachlor-o-carboran (7a)

Der nahezu farblose feste Rückstand wurde in 100 ml Diethylether aufgenommen. Die Lösung wurde mit 0,1 n Salzsäure sowie zweimal mit Wasser gewaschen und anschließend i.V. eingedampft. Zur Abtrennung nicht umgesetzten Benzylbromids wurde der klebrige Rückstand in 30 ml n-Hexan umkristallisiert. Die anschließende säulenchromatographische Fraktionierung (Chloroform/Ethanol, 99/1) erbrachte neben 7a 325 mg nicht umgesetztes B-Dekachlor-o-carboran.

Ausbeute: 63% ≈ 0,735 g; farblose Kristalle; F = 191°C

IR (KBr-Pressling, IR-19): 3010 (C-H-Valenz, Carboranyl-H und arom.); 1600, 1585, 1495 (C=C-Valenz, arom.); 1455, 1425 (C-H-Deformation); 1005-1035 (B-Cl-Valenz); 730, 710 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-13): 4,20 (s, 2 H, $-CH_2-$); 6,64 (s, 1 H, Carboranyl-H); 7,50 (m, 5 H, arom.)

6.2.4.2 C-(4-Nitrobenzyl)-B-dekachlor-o-carboran (7b)

Der orangefarbene feste Rückstand wurde in 150 ml Chloroform aufgenommen. Die intensiv rot gefärbte Lösung wurde mit 0,1 n Salzsäure sowie zweimal mit Wasser gewaschen und anschließend i.V. eingedampft. Zur weitgehenden Abtrennung nicht umgesetzten 4-Nitrobenzylbromids sowie B-Dekachlor-o-carborans wurde der Rückstand in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Abschließend erfolgte säulenchromatographische Fraktionierung des Kristallisats (Chloroform/Ethanol, 99/1).

Ausbeute: 64% = 0,793 g; leicht beigegefärbte Nadeln; F = 254°C

IR (KBr-Pressling, IR-20): 3450 (O-H-Valenz, Restwasser); 2995 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 1615, 1505 (C=C-Valenz, arom.); 1530, 1360 (N=O-Valenz, konjugiert); 1020 (B-Cl-Valenz); 860 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-14): 4,40 (s, 2 H, $-CH_2-$); 6,68 (s, 1 H, Carboranyl-H); 7,81 7,97 8,17 8,33 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.)

6.2.4.3 C-(4-Cyanobenzyl)-B-dekachlor-o-carboran (7c)

6.2.4.3.1 4-Cyanobenzylbromid (6c)

Eine Lösung aus 11,72 g (0,1 Mol) p-Tolunitril und 100 ml gut getrocknetem Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 17,80 g (0,1 Mol) trockenem N-Bromsuccinimid sowie 0,2 g Azo-bis-isobutyronitril versetzt und unter gutem Rühren zum Sieden erhitzt. Nach 2 Stunden wurde der ungelöste farblose Festkörper (Succinimid und 6c) vom erkalteten Reaktionsgemisch abgetrennt und gründlich mit Diethylether gewaschen. Zurück blieben 8,47 g Succinimid; F = 126-133°C. Die vereinigten Filtrate wurden i.V. eingedampft und der teil ölige, teils feste Rückstand zweimal in jeweils 100 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 72% = 14,10 g; farblose, stechend riechende Kristalle; F = 114°C

IR (KBr-Pressling): 3040 (C-H-Valenz, arom.); 2955 (C-H-Valenz, aliph.); 2235 (C≡N-Valenz); 1610, 1515 (C=C-Valenz, arom.); 1440, 1425 (C-H-Deformation, aliph.); 835 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

6.2.4.3.2 Umsetzung des Benzylbromids 6c mit B-Dekachlor-o-carboran

Die Umsetzung erfolgte analog 6.2.4. Zur Aufarbeitung wurde der feste gelbliche Rückstand in 100 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wurde mit 0,1 n Salzsäure sowie zweimal mit Wasser gewaschen und i.V. eingedampft. Zur säulenchromatographischen Aufarbeitung des nahezu farblosen Rückstands wurde zunächst mit Chloroform/Ethanol (99/1) eluiert, um nicht umgesetzte Aus-

gangsverbindung 6c sowie Endprodukt 7c von B-Dekachlor-o-carboran (390 mg) abzutrennen. Das Gemisch aus 6c und 7c wurde anschließend mit Benzol/Acetonitril (4/1) fraktioniert. Elution von 7c erfolgte wiederum mit Chloroform/Ethanol (99/1).

Ausbeute: 60% = 0,721 g; farblose Kristalle; F = 313-317°C

IR (KBr-Pressling, IR-21): 3040 (C-H-Valenz, arom.); 2980 (C-H-Valenz, Carboranyl-H und aliph.); 2255 (C≡N-Valenz); 1620, 1525, 1515 (C=C-Valenz, arom.); 1440, 1425 (C-H-Deformation, aliph.); 1020-1055 (B-Cl-Valenz); 830 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-15): 4,45 (s, 2 H, $-CH_2-$); 6,67 (s, 1 H, Carboranyl-H); 7,83 (s, 4 H, arom.)

6.2.4.4 C-(4-Aminobenzyl)-B-dekachlor-o-carboran (7f)

1,00 mMol 7b wurden analog 6.2.3.6.2 umgesetzt. Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung stellte sich das Reaktionsgemisch als zu komplex für eine weitere Aufarbeitung dar.

6.2.4.5 C-(4-Aminomethylbenzyl)-B-dekachlor-o-carboran (7g)

1,00 mMol 7c wurden analog 6.2.3.7 umgesetzt. Auch hier wies die DC-Untersuchung auf die gänzlich uneinheitliche Reaktionsführung hin. Auf eine Aufarbeitung wurde verzichtet.

6.2.4.6 C-(4-Chlorsulfonylbenzyl)-B-dekachlor-o-carboran (7h)

1,00 mMol (579 mg) 7a wurden wie unter 6.2.3.8 beschrieben umgesetzt.

Ausbeute: 60% = 0,406 g; beigefarbener Festkörper; F: 65°C (nicht eindeutig feststellbar)

IR (KBr-Pressling, IR-22): 3460 (O-H-Valenz, Restwasser); 3000 (C-H-

Valenz, Carboranyl-H und aliph.); 1590, 1490, 1480 (C=C-Valenz, arom.); 1360, 1160 (S=O-Valenz, $-SO_2-$); 1030-1020 (B-Cl-Valenz); 830 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-16): 4,42 (s, 2 H, $-CH_2-$); 6,55 (s, 1 H, Carboranyl-H); 6,87 7,03 7,19 7,35 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.)

6.2.5 Darstellung von substituierten B-Dekachlor-o-carboranyl-alkyl-Derivaten (9-x)

Das aus 2,00 mMol B-Dekachlor-o-carboran in 25 ml n-Hexan nach 6.2.3 dargestellte Lithiumsalz wurde mit jeweils 2,00 mMol des entsprechenden Alkylbromids sowie mit 100 mg Kronenether (1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecan) versetzt und 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch i.V. lösungsmittelfrei gezogen. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen, die Lösung mit 1n Salzsäure sowie zweimal mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und wiederum i.V. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch fraktioniert.

6.2.5.1 (B-Dekachlor-o-carboranyl)acetonitril (9c-1)

Eine Umsetzung hat nicht stattgefunden. Die säulenchromatographische Fraktionierung (Chloroform/Methanol 5/1) lieferte 930 mg B-Dekachlor-o-carboran.

6.2.5.2 α-(B-Dekachlor-o-carboranyl)acetaldehyddiethylacetal (9f-1)

Das Gemisch wurde mit Chloroform fraktioniert.

Ausbeute: 4% = 49 mg; farbloses Pulver; F: 112-114°C

IR (KBr-Pressling, IR-23): 3020 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 2970, 2930, 2895 (C-H-Valenz, aliph.); 1475, 1450, 1440 (C-H-Deformation); 1130, 1115 (C-O-Valenz); 1040, 1020 (B-Cl-Valenz)

6.2.5.3 3-(B-Dekachlor-o-carboranyl)propionitril (9c-2)

Das Gemisch wurde mit Chloroform fraktioniert.

Ausbeute: 32% = 347 mg; farbloses Pulver; F: 360°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-24): 3440 (O-H-Valenz, Restwasser); 2965 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 2940 (C-H-Valenz, aliph.); 2250 (C≡N-Valenz); 1450, 1435, 1420 (C-H-Deformation); 1050-1020 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6; NMR-17): 3,22 (s, 4 H, $-CH_2-CH_2-$); 6,90 (s, 1 H, Carboranyl-H)

6.2.5.4 3-(B-Dekachlor-o-carboranyl)propionsäureethylester (9e-2)

Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit Chloroform.

Ausbeute: 52% = 594 mg; farbloses Pulver; F: 243-245°C

IR (KBr-Pressling, IR-25): 2950 (C-H-Valenz, Carboranyl-H und aliph.); 1715 (C=O-Valenz); 1470, 1435 (C-H-Deformation); 1280 (C-O-Valenz); 1020 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-18): 1,25 (t, 3 H, $-CH_3$); 2,97 (s, 4 H, $-CH_2-CH_2-$); 4,16 (q, 2 H, $-O-CH_2-$); 6,82 (s, 1 H, Carboranyl-H)

6.2.5.5 4-(B-Dekachlor-o-carboranyl)butyronitril (9c-3)

Das Reaktionsprodukt wurde zunächst in Chloroform umkristallisiert und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform).

Ausbeute: 47% = 523 mg; farbloses Pulver; F: 360°(Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-26): 3420 (O-H-Valenz, Restwasser); 2935 (C-H-Valenz, Carboranyl-H und aliph.); 2220 (C≡N-Valenz); 1420, 1405 (C-H-Deformation); 1015 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-19): 3,36 (s, 6 H, $-CH_2-CH_2-CH_2-$); 6,92 (s, 1H, Carboranyl-H)

6.2.5.6 N-[3-(B-Dekachlor-o-carboranyl)propyl]-phthalimid (9h-3)

Das Produkt wurde in Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 65% = 880 mg; farbloses Pulver; F: 197-201°C

IR (KBr-Pressling, IR-27): 3030 (C-H-Valenz, arom.); 2950 (C-H-Valenz, Carboranyl-H und aliph.); 1765, 1700 (C=O-Valenz); 1020 (B-Cl-Valenz); 755 (C-H-Deformation, 1,2-Disubst.); 715 (C-H-Deformation, aliph.)

6.2.5.7 3-(B-Dekachlor-o-carboranyl)propylamin (9d-3)

Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit Chloroform/Methanol 4/1.

Ausbeute: 55% = 600 mg; farbloses Pulver; F: 157-159°C

IR (KBr-Pressling, IR-28): 3440 (O-H-Valenz, Restwasser); 3290, 3240 (N-H-Valenz, symm. und asymm., nicht protoniert); 2950 (C-H-Valenz, aliph. und N-H-Valenz, protoniert); 1900 (N-H-Valenz, protoniert); 1610, 1490 (N-H-Deformation, protoniert); 1435 (C-H-Deformation); 1045 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-20): nicht eindeutig interpretierbar; 2,34 (s, $-CH_2-$ und NH_2- unprotoniert); 6,80 (s, Carboranyl-H und NH_2- protoniert)

6.2.6 Umsetzung von B-Dekachlor-o-carboran mit aktivierten C-C-Doppelbindungen nach MICHAEL

0,977 g (2 mMol) B-Dekachlor-o-carboran wurden in 20 ml trockenem Diethylether gelöst und mit 2 Tropfen einer 15%igen Lösung von Butyllithium in

n-Hexan versetzt. Nach Zugabe von 2mMol des jeweiligen MICHAEL-Akzeptors wurde 16 Stunden am Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wurde zunächst i.V. lösungsmittelfrei gezogen und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Nach Waschen und Trocknen der Etherphase wurde wieder vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch fraktioniert (Chloroform/Ethanol 10/1).

Daneben wurde wie folgt umgesetzt: in trockenem Ethanol bei 20 und 50°C, in n-Hexan bei 30°C sowie ein 10-facher Überschuß von B-Dekachlor-o-carboran in Diethylether bei Raumtemperatur. In allen Fällen wurde nur disubstituiertes Produkt isoliert.

6.2.6.1 B-Dekachlor-o-carboran-C,C'-di-(3,3'-propionitril)

Ausbeute: 65% = 773 mg; farbloses Pulver; F: 360°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-29): 2945 (C-H-Valenz, aliph.); 2265 (C≡N-Valenz); 1440, 1420 (C-H-Deformation, aliph.); 1050-1010 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-21): 3,13 (s, 8 H, $-CH_2-CH_2-$)

6.2.6.2 B-Dekachlor-o-carboran-C,C'-di-(3,3'-propionsäureamid)

Ausbeute: 67% = 845 mg; farbloses Pulver; F: 360°C (Zers.)

IR (KBr-Pressling, IR-30): 3520, 3400 (N-H-Valenz); 2840 (C-H-Valenz, aliph.); 1670 (C=O-Valenz, Amid I); 1595 (N-H-Deformation, Amid II); 1410 (C-H-Deformation); 1050-1010 (B-Cl-Valenz)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-22): 2,94 (m, 8 H, $-CH_2-CH_2-$); 6,87 (s, 4 H, $-NH_2$)

6.2.6.3 B-Dekachlor-o-carboran-C,C'-di-(3,3'-propionaldehyd)

Die Umsetzung führte zu einem sehr komplexen Gemisch, das nicht weiter aufgereinigt wurde.

6.3 Synthese des Bor-Antiöstrogens (±)-cis-1-{p-[2'-Hydroxy-3'-(B-dekachlor-o-carboranyl)propyloxy]phenyl}-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (H-19), U-23,469-M-Decloc

6.3.1 Darstellung der Benzylphenylketone 12

6.3.1.1 Benzyl-4-hydroxyphenylketon (12a)

Die Darstellung erfolgte nach einer modifizierten Literaturvorschrift (S. WEISL, 1905 [66]).
Zu einer Lösung aus 37,70 g (0,40 Mol) Phenol und 200 ml Nitrobenzol wurden unter Eiskühlung 68,00 g (0,44 Mol) Phenylacetylchlorid gegeben. Nach 2-stündigem Rühren erfolgte bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden portionsweise Zugabe von 64,00 g (0,48 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid. Das Reaktionsgemisch wurde 66 Stunden gerührt. Anschließend erfolgte Hydrolyse mit 800 g Eis und Ansäuerung mit konz. Salzsäure. Nach 10-minütigem Rühren wurde die Nitrobenzolschicht abgetrennt und das verbliebene wäßrige System fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 3n Salzsäure und viermal mit Wasser gewaschen und anschließend sechsmal mit 1n Natronlauge extrahiert. Die alkalische Lösung wurde unter Eiskühlung und gutem Rühren mit konz. Salzsäure sauer gestellt. Nach 10 Minuten wurde der ausgefallene Niederschlag isoliert und zur weiteren Reinigung in 43 l Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 75% = 63,7 g; farblose federartige Kristalle; F = 152-156°C

IR (KBr-Pressling, IR-31): 3370 (O-H-Valenz); 3060, 3030 (C-H-Valenz, arom.); 2900 (C-H-Valenz, aliph.); 1665 (C=O-Valenz); 1600, 1575, 1510 (C=C-Valenz, arom.); 840 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.); 725, 685 (C-H-Deformation, Monosubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-23): 4,34 (s, 2 H, -CH_2-Ar); 6,92 7,07 8,00 8,15 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.); 7,35 (s, 5 H, arom.); 9,34 (s, 1 H, phenol. -O-H, tauscht mit D_2O)

6.3.1.2 Benzyl-4-methoxyphenylketon (12b)

Die Darstellung erfolgte nach einer modifizierten Literaturvorschrift (ORGANIKUM, 12. Auflage, 352 ff.[48]).
In eine gelbe Suspension aus 400 ml 1,2-Dichlorethan und 133,34 g (1,00 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid wurden unter Stickstoffatmosphere und Eiskühlung bei +2 bis +5°C tropfenweise 139,14 g (0,9Mol) Phenylacetylchlorid eingerührt. Anschließend erfolgte bei gleicher Temperatur Zugabe von 91,92 g (0,85 Mol) Anisol. Nach einer Stunde wurde die Kühlung entfernt und weitere 21 Stunden bei Raumtemperatur leicht gerührt. Zur hydrolytischen Spaltung des tiefbraunen Keton-$AlCl_3$-Komplexes wurde unter Eis/Kochsalz-Kühlung vorsichtig in 500 ml eiskalte 13,5%ige Salzsäure gegossen und 10 Minuten gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser, 2%iger Natronlauge und wiederum zweimal mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Der rotbraune ölige Rückstand wurde zur Reinigung zweimal in einer wäßrigen Alkohollösung aus 1400 ml Methanol und 600 ml Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 69% = 132,90 g; farbloses Pulver; F = 76-77°C

IR (KBr-Pressling, IR-32): 3025, 3005 (C-H-Valenz, arom.); 2965, 2925, 2895 (C-H-Valenz, aliph.); 2835 (C-H-Valenz, $-O-CH_3$); 1675 (C=O-Valenz); 1600, 1570, 1500, 1495 (C=C-Valenz); 1255 (C-O-Valenz, araliph.); 830 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.); 725, 690 (C-H-Deformation, Monosubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-24): 3,88 (s, 3 H, $-O-CH_3$); 4,31 (s, 2 H, $-CH_2$ -Ar); 6,97 7,12 8,03 8,18 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.); 7,36 (s, 5 H, arom.)

6.3.1.3 Benzyl-4-(benzyloxy)phenylketon (12c)

In eine heiße Alkoholatlösung aus 1,067 g (46,411 mMol) Natrium und 250 ml getrocknetem Ethanol wurden 9,850 g (46,408 mMol) 12a eingerührt. Dabei färbte sich das Reaktionsgemisch spontan rot. Anschließend erfolgte Zugabe von 5,870 g (46,372 mMol) Benzylchlorid. Nach 66-stündigem Sieden unter Rückfluß wurde der erkaltete Reaktions"kuchen" mit 450 ml 1%iger Natronlauge

versetzt und gut durchgerührt. Der nicht gelöste Festkörper wurde isoliert, mit Wasser gewaschen und i.V. über P_2O_5 getrocknet. Zur weiteren Reinigung wurde in 350 ml Methanol umkristallisiert. Durch Ansäuern der alkalischen Lösung mit konz. Salzsäure und anschließende Isolierung des ausgefallenen Festkörpers wurde nicht umgesetztes 12a zurückgewonnen.

Ausbeute: 74% = 10,37 g; farblose Blättchen; F = 139-142°C

IR (KBr-Pressling, IR-33): 3050, 3020 (C-H-Valenz, arom.); 2940, 2885, 2870 (C-H-Valenz, aliph.); 1675 (C=O-Valenz); 1600, 1570, 1500 (C=C-Valenz); 1250 (C-O-Valenz, araliph.); 820 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.); 740, 690 (C-H-Deformation, Monosubst.)

^{1}H-NMR (Chloroform-d_1, NMR-25): 4,31 (s, 2 H, -CO-CH_2-Ar); 5,21 (s, 2 H, -O-CH_2-Ar); 7,03 7,18 8,04 8,19 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.); 7,40 7,51 (2s, 10 H, arom.)

6.3.1.4 Benzyl-4-(benzyloxycarbonyloxy)phenylketon (12d)

In eine Lösung aus 21,23 g (0,1 Mol) 12a, 4,00 g (0,1 Mol) Natriumhydroxid und 160 ml Wasser wurden bei Raumtemperatur unter starkem Rühren innerhalb 60 Minuten gleichzeitig 28,75 g (0,16 Mol) Chlorameisensäurebenzylester sowie eine Lösung aus 2,40 g (0,06 Mol) Natriumhydroxid und 40 ml Wasser eingerührt. 10 Minuten nach Beendigung der Zugabeb wurde der ausgefallene Niederschlag aus dem mit 200 ml Wasser verdünnten Reaktionsgemisch isoliert und gründlich mit Wasser, verd. Salzsäure und wiederum Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Zur weiteren Reinigung wurde in 500 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 93% = 38,24 g; farblose feine Nadeln; F = 107-108°C

IR (KBr-Pressling, IR-34): 3055, 3030 (C-H-Valenz, arom.); 2950, 2895 (C-H-Valenz, aliph.); 1760, 1745 (C=O-Valenz; Ester); 1690 (C=O-Valenz, Keton); 1600, 1500 (C=C-Valenz, arom.); 1255, 1215 (C-O-Valenz); 845, 835 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.); 735, 725, 690 (C-H-Deformation, Monosubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-26): 4,30 (s, 2 H, -CO-CH_2-Ar); 5,26 (s, 2 H, -O-CH_2 -Ar); 7,26 7,38 (2s, 10 H, arom. und verdecktes q); 8,01 8,16 (q, 4 H, arom., 1,4-Disubst.)

6.3.2 Darstellung der α-Phenyl-β-hydroxyacrylophenone 13

Die Darstellung der Acrylophenone 13 erfolgte nach einer Literaturvorschrift für die Verbindung 13b (D. LEDNICER, D.E. EMMERT, S.C. LYSTER und G.W. DUNCAN, 1969 [39]).

Der bräunliche Alkoholat"brei" aus 3,00 g (0,1305 Mol) Natrium und 38 ml gut getrocknetem Ethanol wurde bei -18°C mit 11,0 ml (0,1354 Mol) getrocknetem Ameisensäureethylester versetzt und 150 Minuten schwach gerührt. Anschließend erfolgte bei gleicher Temperatur unter starkem Rühren Zugabe von 0,1105 Mol des entsprechenden Phenylketons (12b, 12c und 12d). Das breiige Reaktionsgemisch wurde unter Erwärmung auf Raumtemperatur 42 Stunden gerührt. Nach der Hydrolyse mit 400 ml Eis/Wasser wurde das ausgefallene Produkt isoliert, mit Wasser gewaschen, i.V. über P_2O_5 getrocknet und als Ausgangsverbindung 12 identifiziert. Das Filtrat wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert. Der nun ausfallende Niederschlag wurde isoliert, gründlich mit Wasser gewaschen, über P_2O_5 getrocknet und individuell gereinigt.

6.3.2.1 α-Phenyl-β-hydroxy-4-methoxyacrylophenon (13b)

Es wurden 9,56 g an nicht umgesetztem 12b zurückgewonnen. Das rohe ockergelbe Acrylophenon 13b wurde in 200 ml Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 60% = 16,82 g; hygroskopische gelbe Kristalle; F = 83-85°C

IR (KBr-Pressling, IR-35): 3050 (C-H-Valenz, arom.); 2995, 2950, 2920 (C-H-Valenz, aliph.); 2820 (C-H-Valenz, -O-CH_3); 1720 (C=O-Valenz, Aldehyd); 1660 (C=O-Valenz, Keton); 1590, 1500 (C=C-Valenz, arom. und Enol); 1250, 1015 (C-O-Valenz, araliph.); 835 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.); 755, 690 (C-H-Deformation, Monosubst.)

6.3.2.2 α-Phenyl-β-hydroxy-4-benzyloxyacrylophenon (13c)

Nach Zugabe des Phenylketons 12c wurden 10 ml Ethanol zugefügt, um ein besseres Durchrühren des sonst zu trockenen und "krümeligen" Reaktionsgemisches zu gewährleisten. Da unter den vorliegenden Bedingungen nach Ablauf der vorgesehenen Reaktionszeit keine Umsetzung zu beobachten war, wurde weitere 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Auch nach dieser Operation wurde keine Umsetzung beobachtet. Daher wurde ein erneuter Ansatz unter Verwendung von einer äquimolaren Menge Natriumhydrid als Startbase analog 6.3.2 gefahren.

Ausbeute: 27% = 9,85 g; stark hygroskopischer, schmutziggelber Festkörper; F: 180-191°C

IR (KBr-Pressling, IR-36): 1660 (C=O-Valenz); 1600, 1580, 1510 (C=C-Valenz); 1250 (C-O-Valenz, araliph.); 845 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.); 735, 690 (C-H-Deformation, Monosubst.)

6.3.2.3 α-Phenyl-β-hydroxy-4-(benzyloxycarbonyloxy)acrylophenon (13d)

Bei der Zugabe des Phenylketons 12d entstand spontan eine tiefrote klare Lösung. Nach der Hydrolyse konnten aus der leicht alkalischen Lösung 10,24 g eines beigefarbenen Festkörpers isoliert werden, der als Benzyl-4-hydroxyphenylketon (12a) identifiziert wurde. Beim Ansäuern des trüben gelben Filtrats fiel ein gelblicher Festkörper aus, der isoliert, gründlich mit Wasser gewaschen und i.V. über P_2O_5 getrocknet wurde. Das Produkt wurde gleichermaßen als 12a identifiziert (13,08 g; insgesamt: 23,33 g = 99,47%).

6.3.3 Darstellung der WITTIG-Reagentien

6.3.3.1 m-Methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift (D. LEDNICER, D.E. EMMERT, S.C. LYSTER und G.W. DUNCAN, 1969 [39]).
Eine Mischung aus 3,132 g (20,00 mMol) m-Methoxybenzylchlorid und 5,246 g

(20,00 mMol) Triphenylphosphin wurde 60 Minuten lang bei 100°C gehalten, währenddessen das Gemisch zu einem farblosen Feststoff erstarrte. Das Produkt wurde zur Reinigung in 100 ml Dichlormethan/Acetonitril (60/40) umkristallisiert.

Ausbeute: 90% = 7,55 g; farblose Kristalle; F = 274-276°C

IR (KBr-Pressling): 3040 (C-H-Valenz, arom.); 2905, 2890 (C-H-Valenz, aliph.); 2825 (C-H-Valenz, $-O-CH_3$); 1605, 1500 (C=C-Valenz, arom.); 1270 (C-O-Valenz, araliph.); 865, 800 (C-H-Deformation, 1,3-Disubst.); 740, 685 (C-H-Deformation, Monosubst.)

6.3.3.2 m-(Ethoxycarbonyloxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid

6.3.3.2.1 m-(Ethoxycarbonyloxy)benzylalkohol

In eine Lösung aus 25,00 g (0,201 Mol) 3-Hydroxybenzylalkohol, 2,00 g (0,05 Mol) Natriumhydroxid und 100 ml Wasser wurden bei 0°C unter starkem Rühren innerhalb 90 Minuten gleichzeitig 28,55 g (0,263 Mol) Chlorameisensäureethylester sowie eine Lösung aus 6,60 g (0,165 Mol) Natriumhydroxid und 60 ml Wasser eingerührt. 60 Minuten nach Beendigung der Zugabe wurde mit konz. Salzsäure vorsichtig sauer gestellt, 10 Minuten gerührt und das ausgefallene Öl abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. Salzsäure und dreimal mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und i.V. lösungsmittelfrei gezogen. Das Produkt, ein hellbraunes Öl, wurde ohne weitere Aufreinigung verarbeitet.

Ausbeute: um 95% = 41,50 g Rohprodukt; hellbraunes Öl; $n_D^{20} = 1,5083$

IR (Film, IR-37): 3400 (O-H-Valenz, assoz.); 3050, 3030 (C-H-Valenz, arom.); 2970, 2930, 2865 (C-H-Valenz, aliph.); 1740 (C=O-Valenz); 1605, 1585 (C=C-Valenz, arom.); 1460, 1440 (asymm. C-H-Deformation, aliph.); 1385, 1365 (symm. C-H-Deformation, aliph.); 1220 (C-O-Valenz, Ester); 1055 (C-O-Valenz, Alkohol); 870, 775 (C-H-Deformation, 1,3-Disubst.)

6.3.3.2.2 m-(Ethoxycarbonyloxy)benzylchlorid

Der Benzylalkohol aus 6.3.3.2.1 wurde in 150 ml trockenem Chloroform gelöst und bei 0°C unter gutem Rühren innerhalb 45 Minuten tropfenweise mit 29,00 g (0,211 Mol) Phosphortrichlorid versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Kühlung entfernt und vorsichtig zum Sieden erwärmt. Dabei setzte eine lebhafte Chlorwasserstoff-Entwicklung ein. Nach drei Stunden wurde das erkaltete Reaktionsgemisch unter Eiskühlung vorsichtig hydrolysiert. Anschließend erfolgte Phasentrennung, zweimaliges Extrahieren der wäßrigen Lösung mit je 75 ml Diethylether und dreimaliges Waschen der Chloroformschicht mit Wasser. Nach Abziehen des Chloroforms i.V. wurde der Rückstand mit den Etherextrakten vereinigt und die erhaltene Lösung wiederum mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und i.V. eingedampft. Das Produkt fiel als hellbraunes Öl an und wurde ohne weitere Aufreinigung verarbeitet.

Ausbeute: um 95% = 45,85 g Rohprodukt; hellbraunes Öl; $n_D^{20} = 1,5084$

IR (Film, IR-38): 3030 (C-H-Valenz, arom.); 2960, 2925, 2890 (C-H-Valenz, aliph.); 1740 (C=O-Valenz); 1600, 1580 (C=C-Valenz, arom.); 1440 (asymm. C-H-Deformation, aliph.); 1360 (symm. C-H-Deformation, aliph.); 1220 (C-O-Valenz); 870, 770 (C-H-Deformation, 1,3-Disubst.)

6.3.3.2.3 m-(Ethoxycarbonyloxy)benzyltriphenylphosphoniumchlorid

Das Gemisch aus dem Benzylchlorid aus 6.3.3.2.2 und 50,00 g (0,191 Mol) Triphenylphosphin wurde 5 Stunden bei 100°C gerührt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit 150 ml Aceton versetzt und 60 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf 0°C wurde der ungelöste farblose Festkörper isoliert, mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 37% = 37,89 g; farbloses Pulver; F = 212-218°C

IR (KBr-Pressling, IR-39): 3030 (C-H-Valenz, arom.); 2960, 2830, 2770 (C-H-Valenz, aliph.); 1740 (C=O-Valenz); 1580, 1475 (C=C-Valenz, arom.); 1430, 1360 (C-H-Deformation, aliph.)

6.3.4 Darstellung der isomeren 1,2,4-triphenylsubstituierten Butenderivate R-14

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift (D. LEDNICER, D.E. EMMERT, S.C. LYSTER und G.W. DUNCAN, 1969 [39]).
Die eisgekühlte Lösung aus 0,050 Mol des jeweiligen Acrylophenons 13 und 400 ml gut getrocknetem Tetrahydrofuran wurde unter gutem Rühren mit 0,051 Mol Natriumhydrid (97%ig) versetzt. Nach 40 Minuten erfolgte Zugabe des Phosphoniumsalzes. Das Gemisch wurde 22 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Lösungsmittel i.V. abgezogen und der Rückstand in 75 ml Diethylether aufgenommen. Nach dreimaligem Waschen mit Wasser sowie Trocknen über $MgSO_4$ wurde i.V. eingeengt, ausgefallenes Triphenylphosphinoxid abgetrennt und weiter lösungsmittelfrei gezogen. Der ölige Rückstand wurde ohne weitere Reinigung zur nachfolgenden Hydrierung eingesetzt.

6.3.5 Darstellung der 1,2,4-triphenylsubstituierten Butanone R-15

6.3.5.1 1-(p-Methoxyphenyl)-2-phenyl-4-(m-methoxyphenyl)-1-butanon (Me-15b)

Die Darstellung erfolgte gemäß Literaturvorschrift (D. LEDNICER, D.E. EMMERT, S.C. LYSTER und G.W. DUNCAN, 1969 [39]).
Die Lösung der Butenisomeren Me-14b in 200 ml abs. Ethanol wurde mit 1,0 g Pd/Aktivkohle (10% Pd) versetzt und im Schüttelautoklaven 15 Minuten bei 3,5 atm hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators wurde auf -18°C heruntergekühlt und der ausgefallene Festkörper isoliert und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 72% (bezogen auf 13b) = 12,98 g; farblose feine Nadeln; F: 84-86°C

IR (KBr-Pressling, IR-40): 3070, 3030, 3020 (C-H-Valenz, arom.); 2980, 2945, 2850 (C-H-Valenz, aliph.); 1675 (C=O-Valenz); 1610, 1580, 1515, 1495 (C=C-Valenz, arom.); 1460, 1450, 1430 (C-H-Deformation, aliph.); 1260, 1250 (C-O-Valenz, araliph.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-27): 2,57 (m, 4 H, $-CH_2-CH_2-$); 3,77 3,87 (2s, 6H, $-O-CH_3$); 4,80 (m, 1 H, -CO-CHAr-); 7,3 (m, 13 H, arom.)

6.3.5.2 1-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-4-(m-methoxyphenyl)-1-butanon (Me-15a)

Die Darstellung erfolgte gemäß Literaturvorschrift (D. LEDNICER, D.E. EMMERT, S.C. LYSTER und G.W. DUNCAN, 1969[39]).
Das Gemisch aus 25 mMol (9,011 g) Me-15b, 79 mMol (10,54 g) wasserfreiem Aluminiumchlorid und 210 ml trockenem Benzol wurde 200 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 2,5 n Salzsäure, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und anschließend fünfmal mit jeweils 75 ml 1n Natronlauge extrahiert. Dabei entstanden sehr stabile Emulsionen. Durch Ansäuern mit 1 n Salzsäure wurde das Produkt wieder in die organische Phase überführt. Die Benzolschicht konnte nunmehr von der wäßrigen Phase abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und i.V. eingedampft werden. Der ölige Rückstand wurde zur Reinigung säulenchromatographisch fraktioniert (Kieselgel 60, Chloroform/Ethanol 100/5).

Ausbeute: 87% = 7,59 g; farbloses Pulver; F: 132-135°C

IR (KBr-Pressling, IR-41): 3370 (O-H-Valenz); 3055, 3030, 3010 (C-H-Valenz, arom.); 2960, 2935, 2870, 2835 (C-H-Valenz, aliph.); 1660 (C=O-Valenz); 1610, 1585, 1520, 1490 (C=C-Valenz, arom.); 1455, 1360, 1340 (C-H-Deformation, aliph.); 1265 (C-O-Valenz, araliph.)

6.3.5.3 1-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-4-[m-(ethoxycarbonyloxy)-phenyl]-1-butanon (EtOOC-15a)

Ausbeute: 65% (bezogen auf 13c) = 16,07 g; farbloses Pulver; F: 72°C

IR (KBr-Pressling, IR-42): 3400 (O-H-Valenz); 3065, 3030, 3010 (C-H-Valenz, arom.); 2970, 2945, 2920 (C-H-Valenz, aliph.); 2850 (C-H-Valenz, aliph., $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H$); 1680-1660 (C=O-Valenz); 1600, 1580, 1515, 1495 (C=C-Valenz, arom.); 1460, 1420 (C-H-Deformation, aliph.); 1260 (C-O-Valenz, araliph.); 840 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.); 840, 760 (C-H-Deforma-

tion, 1,3-Disubst.); 760, 700 (C-H-Deformation, Monosubst.)

6.3.6 Cyclisierung der Butanone Me-15a und EtOOC-15a zu den Dihydronaphthalinen Me-16a und EtCOO-16a

Die Cyclisierung erfolgte nach Literaturvorschrift (D. LEDNICER, D.E. EMMERT, S.C. LYSTER und G.W. DUNCAN, 1969[39]).
20,0 mMol des jeweiligen Butanons R-15a wurden in 300 ml Benzol gelöst. Nach Zugabe von 7,0 g p-Toluolsulfonsäure (als Monohydrat) wurde 150 Minuten am Wasserabscheider gekocht. Die zunächst fast farblose Lösung färbte sich im Verlauf der Umsetzung (aufgrund der Dehydratisierung der Sulfonsäure) rotviolett. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung zweimal mit Wasser, einmal mit Hydrogencarbonat-Lösung und wiederum einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Der braune ölige Rückstand wurde in Cyclohexan - unter Zusatz von wenig Aceton - umkristallisiert.

6.3.6.1 1-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin Me-16a

Ausbeute: 69% = 4,53 g; beigefarbenes Pulver; F: 159-161°C

IR (KBr-Pressling, IR-43): 3410 (O-H-Valenz); 3050, 3030, 3010 (C-H-Valenz, arom.); 2950, 2925, 2840 (C-H-Valenz, aliph.); 1615, 1600, 1520, 1500 (C=C-Valenz, arom.); 1450, 1435 (C-H-Deformatiuon, aliph.); 1240 (C-O-Valenz, araliph.); 835 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.); 765, 600 (C-H-Deformation, Monosubst.)

6.3.6.2 1-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-6-(ethoxycarbonyl)oxy-3,4-dihydronaphthalin (EtOOC-16a)

Ausbeute: 68% = 5,25 g; farbloses Pulver; F: 132°C

IR (KBr-Pressling, IR-44): 3370 (O-H-Valenz); 3050, 3025, 3000 (C-H-Valenz, arom.); 2925, 2880, 2845 (C-H-Valenz, aliph.); 1680-1660 (C=O-Valenz); 1610, 1580, 1500 (C=C-Valenz, arom.); 1255, 1235 (C-O-Valenz); 865 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst.); 755, 695 (C-H-Deformation, Monosubst.)

6.3.7 Darstellung der Tetrahydronaphthaline Me-17 und EtOOC-17

Die Hydrierung der Dihydronaphthaline erfolgte nach einer modifizierten Literaturvorschrift (D. LEDNICER, D.E. EMMERT, S.C. LYSTER und G.W. DUNCAN, 1969 [39]).
10,0 mMol des Dihydronaphthalins R-16 wurden in 200 ml abs. Ethanol gelöst und nach Zugabe von 1,0 g Pd/Aktivkohle (10% Pd) 6 Stunden bei Normaldruck hydriert. Das im Verlauf der Umsetzung ausgefallene Tetrahydronaphthalin wurde durch Zusatz von etwas Aceton wieder in Lösung gebracht. Nach Abtrennen des Katalysators wurde i.V. lösungsmittelfrei gezogen und der farblose feste Rückstand in 200 ml Ethanol umkristallisiert.

6.3.7.1 cis-1-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (Me-17)

Ausbeute: 85% = 2,81 g; farbloses Pulver; 197-200°C

IR (KBr-Pressling, IR-45): 3520 (O-H-Valenz, nicht assoziiert); 3430 (O-H-Valenz, Restwasser); 3050, 3020 (C-H-Valenz, arom.); 2930, 2890, 2870, 2830 (C-H-Valenz, aliph.); 1610, 1590, 1500 (C=C-Valenz, arom.); 1465, 1455, 1440, 1430 (C-H-Deformation, aliph.); 1260 (C-O-Valenz); 835, 825, 810, 755, 695 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst., 1,3-Disubst. und Monosubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-28): 3,0 (m, 4 H, $-CH_2-CH_2-$); 3,82 (s, 3 H, $-OCH_3$); 4,26 (d, 1 H, Benzyl-); 6,67 (m, 12 H, arom.); 7,98 (s, 1 H, phenol. -O-H, tauscht mit D_2O)

UV (Methanol): λ_{max} = 277nm

		C	H
$C_{23}H_{22}O_2$ / 330,427	Ber.	83,61	6,71
	Gef.	83,19	6,56

6.3.7.2 cis-1-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-6-(ethoxycarbonyl)oxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (EtOOC-17)

Ausbeute: 80% = 3,01 g; farbloses Pulver; F: 156-158°C

IR (KBr-Pressling, IR-46): 3520 (O-H-Valenz, nicht assoziiert); 3420 (O-H-Valenz, Restwasser); 3075, 3045, 3015 (C-H-Valenz, arom.); 2950, 2890, 2850 (C-H-Valenz, aliph.); 1665 (C=O-Valenz); 1620, 1590, 1520, 1510 (C=C-Valenz, arom.); 1460, 1440, 1385 (C-H-Deformation, aliph.); 1260 (C-O-Valenz); 850, 830, 760, 700 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst., 1,3-Disubst. und Monosubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-29): 1,40 (t, 3 H, $-CH_3$); 3,88 (q, 2 H, $-CH_2-$); 4,24 (d, 1 H, Benzyl-); 6,66 (m, 12 H, arom.); 7,95 (s, 1 H, phenol. -O-H)

6.3.8 Umsetzung der Tetrahydronaphthaline R-17 mit Epichlorhydrin

Die klare farblose Lösung aus 5 mMol Tetrahydronaphthalin R-17 in 50 ml frisch destilliertem Epichlorhydrin wurde am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Bei Siedebeginn erfolgte tropfenweise Zugabe einer 20%igen Natronlauge, bis nach 30 Minuten insgesamt 5 mMol Natriumhydroxid zugefügt waren. Das Tetrahydronaphthalin EtOOC-17 wurde unter diesen Bedingungen zu einem erheblichen Teil in das Diphenol überführt. Daher wurde in diesem Fall über festem zerstoßenem Natriumhydroxid (2,0 g) umgesetzt. Nach 120 Minuten langsamen Destillierens zeigten die Dünnschichtchromatogramme jeweils vollständige Umsetzungen. Das kalte Reaktionsgemisch wurde vom ungelösten Festkörper befreit und mit Wasser gewaschen. Der Epichlorhydrin-Überschuß wurde i.V. abgezogen. Das zurückbleibende hellbraune Öl wurde mehrfach mit warmem

n-Hexan gewaschen und schließlich säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Petrolbenzin/Aceton 100/15) gereinigt. Die Produkte Me-18 und EtOOC-18 fielen als farblose und zähe, lösungsmittelhaltige Öle an und wurden ohne weitere Identifizierung verarbeitet. Pyridin- und Pikrinsäure-Tests auf Epoxide verliefen in beiden Fällen positiv.

6.3.9 Umsetzung des Epoxid-Derivats Me-18 mit B-Dekachlor-o-carboran zum Bor-Antiöstrogen U-23,469-Decloc (Me-19)

5,0 mMol (2,443 g) B-Dekachlor-o-carboran wurden in 30 ml gut getrocknetem Diethylether gelöst und bei 0° C unter gutem Rühren tropfenweise mit der äquimolaren Menge einer 15%igen Butyllithium-Lösung (in n-Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten wurde die Kühlung entfernt und das Öl aus 6.2.8 - in 20 ml Diethylether gelöst - sowie 100 ml n-Hexan zugefügt. Nach 20-stündigem Rühren bei Raumtemperatur erfolgte Hydrolyse, Phasentrennung, Ansäuerung der wäßrigen Lösung mit 1n Salzsäure und dreimalige Extraktion mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. zur Trockne eingedampft. Der farblose feste Rückstand wurde säulenchromatographisch fraktioniert (Kieselgel 60, Cyclohexan/Dichlormethan 1/1).

Ausbeute: 72% (bezogen auf Me-17) = 3,15 g; farbloses Pulver; F: 115-118°C

IR (KBr-Pressling, IR-47): 3550 (O-H-Valenz, assoziiert); 3400 (O-H-Valenz, Restwasser); 3060 (C-H-Valenz, arom.); 3000 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 2955, 2930, 2860 (C-H-Valenz, aliph.); 1610, 1585, 1505 (C=C-Valenz, arom.); 1455, 1430 (C-H-Deformation, aliph.); 1260, 1240 (C-O-Valenz, araliph.); 1040-1020 (B-Cl-Valenz); 870, 820, 755, 700 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst., 1,3-Disubst. und Monosubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-30): 3,46 (m, 2 H, -O-CH_2-); 3,88 (s, 3 H, -O-CH_3); 4,03 (d, 2 H, -CH_2-Carboran); 4,88 (m, 1 H, -O-$\overset{|}{C}$-H)

UV (Methanol): λ_{max} = 275 nm

		C	H	B	Cl
$C_{28}H_{28}B_{10}Cl_{10}O_3$ / 875,159	Ber.	38,43	3,23	12,35	40,51
	Gef.	34,14	3,74	12,39	38,06

6.3.10 (±)-cis-1-{p-[2'-Hydroxy-3'-(B-Dekachlor-o-carboranyl)propyloxy]phenyl}-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (H-19, U-23,469-M-Decloc)

6.3.10.1 aus U-23,469-Decloc (Me-19)

0,85 mMol (745 mg) Me-19 wurden in 20 ml gut getrocknetem Dichlormethan gelöst und bei 0°C unter gutem Rühren nach jeweils 15 Minuten mit 5 Tropfen Bortribromid versetzt. Nach 40 Tropfen zeigte das Dünnschichtchromatogramm nahezu vollständige Umsetzung von Me-19. Das Gemisch wurde vorsichtig mit Wasser abgelöscht, mit Wasser gewaschen und die Methylenchlorid-Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i.V. abgezogen und der feste beigefarbene Rückstand säulenchromatographisch fraktioniert (Kieselgel 60, Cyclohexan/Dichlormethan/Ethanol 40/52/3).

Ausbeute: 85% = 625 mg; farbloses Pulver; F: 142-153°C

Daneben wurden 22mg Ausgangsprodukt Me-19, 12 mg Tetrahydronaphthalin Me-17 sowie 27 mg Diphenol H-17 isoliert.

IR (KBr-Pressling, IR-48): 3540, 3420 (O-H-Valenz, assoziiert); 3050 (C-H-Valenz, arom.); 3000 (C-H-Valenz, Carboranyl-H); 2920, 2845 (C-H-Valenz, aliph.); 1605, 1580, 1500 (C=C-Valenz, arom.); 1445, 1430 (C-H-Deformation, aliph.); 1230 (C-O-Valenz, araliph.); 1040-1015 (B-Cl-Valenz); 845, 815, 750, 690 (C-H-Deformation, 1,4-Disubst., 1,3-Disubst. und Monosubst.)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6, NMR-31): 3,0 (s,m, 6 H, $-CH_2-CH_2-$ und $-O-CH_2-$); 4,0 (d, 2 H, $-CH_2$-Carboran); 4,26 (d, 1 H, Benzyl-); 4,92 (m, 1 H, $-O-\overset{|}{C}-H$); 6,77 (m, 12 H, arom.); 8,11 (s, 1 H, phenol. -O-H)

		C	H	B	Cl
$C_{27}H_{26}B_{10}Cl_{10}O_3$ / 875,159	Ber.	37,66	3,04	12,55	41,17
	Gef.	40,86	4,34	11,49	36,65

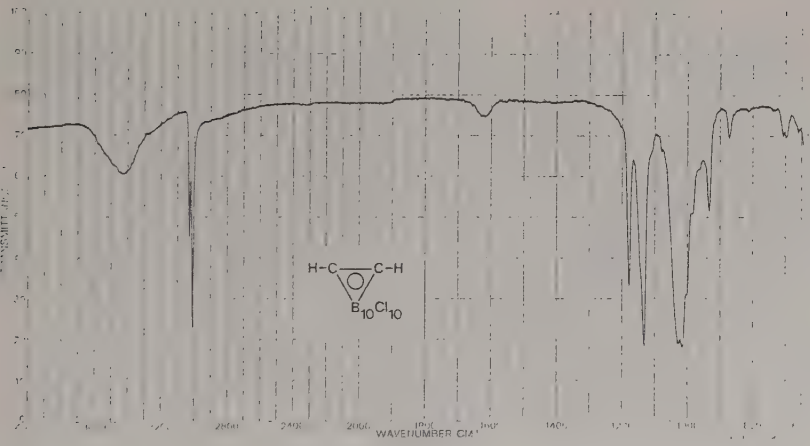
6.3.10.2 aus EtOOC-18

Das ölige Produkt aus 6.3.8 wurde zunächst analog 6.3.9 mit B-Dekachlor-o-carboran umgesetzt. Nach der Hydrolyse wurde mit 50 ml 2n Natronlauge versetzt und 10 Minuten gut gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und verworfen, die alkalische Lösung wurde für 60 Minuten auf 50°C erwärmt und anschließend unter Eiskühlung vorsichtig mit 1n Salzsäure sauer gestellt. Der ausfallende farblose Festkörper wurde isoliert, an der Luft getrocknet und säulenchromatographisch aufgearbeitet (Kieselgel 60, Cyclohexan/Dichlormethan/Ethanol 40/52/3).

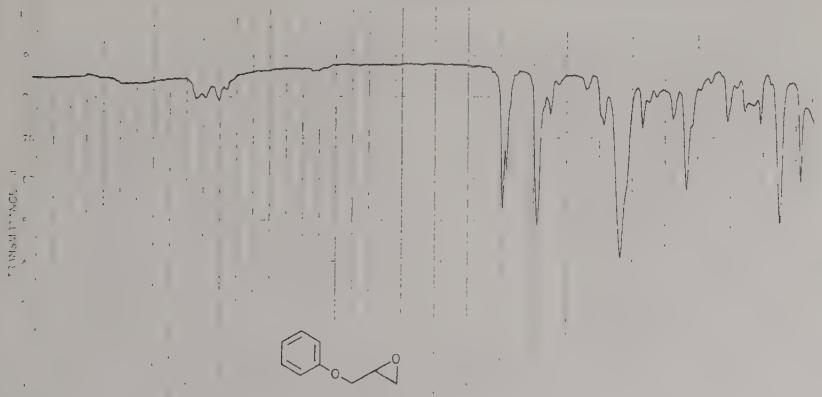
Ausbeute: 53% (bezogen auf EtOOC-17) = 2,28 g; farbloses Pulver;
F: 143-153°C

Die Verbindung ist nach den IR- und NMR-Daten mit dem Produkt aus 6.3.10.1 identisch.

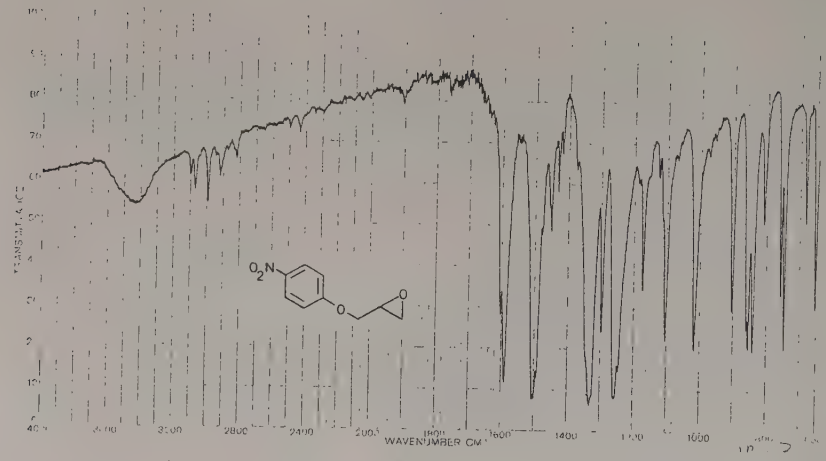
6.4 IR-Spektren



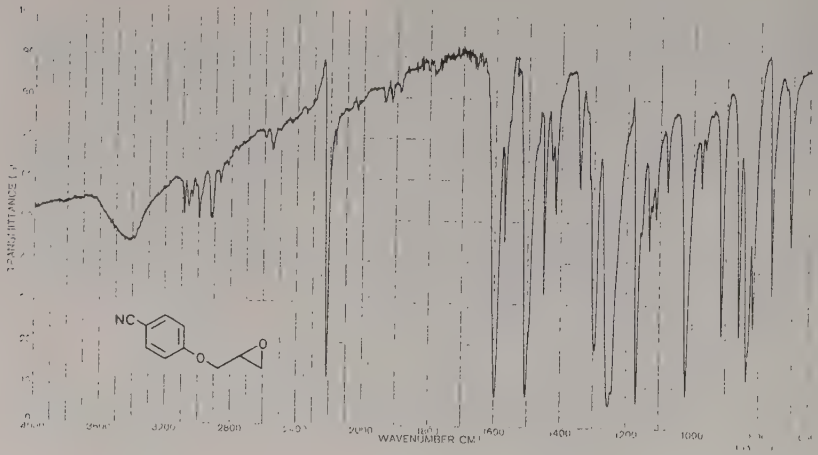
IR-1



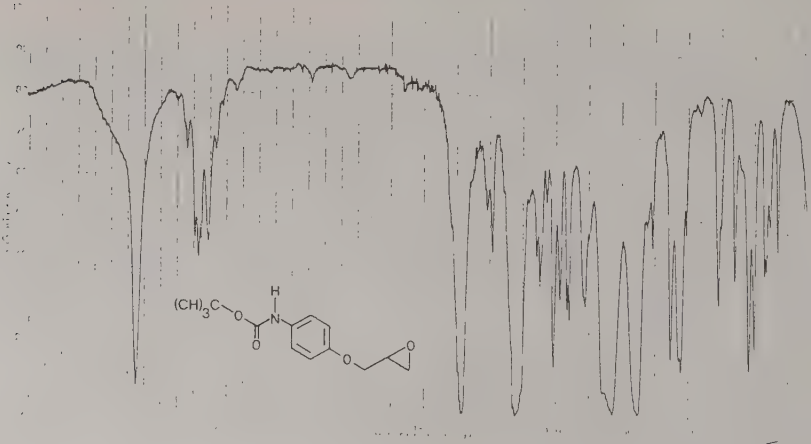
IR-2



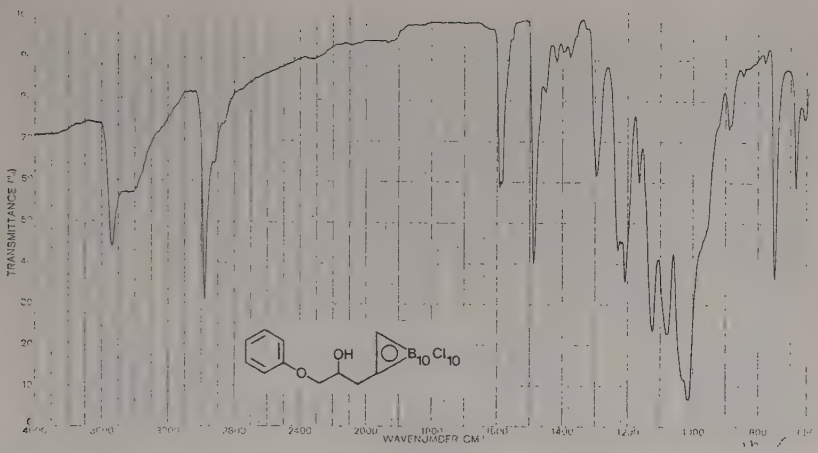
IR-3



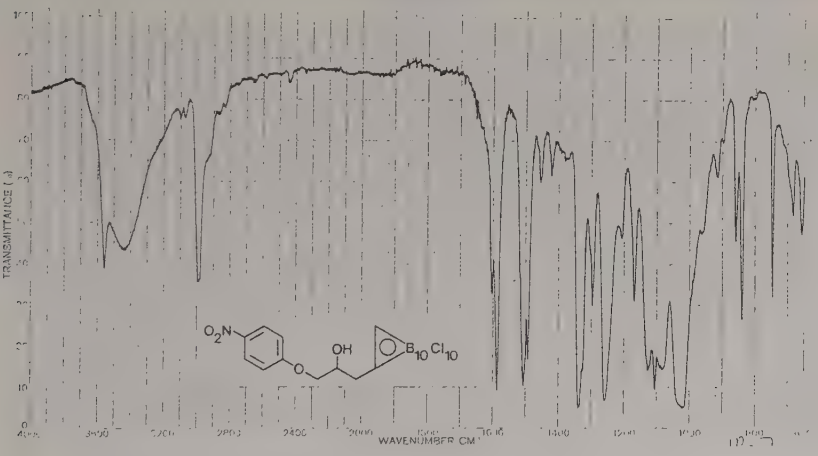
IR-4



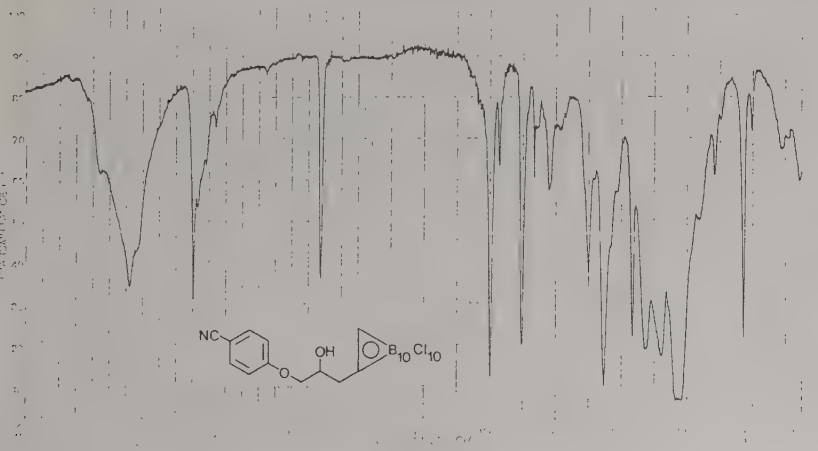
IR-5


TRANSMITTANCE (%)
WAVENUMBER CM
OH
$B_{10}Cl_{10}$

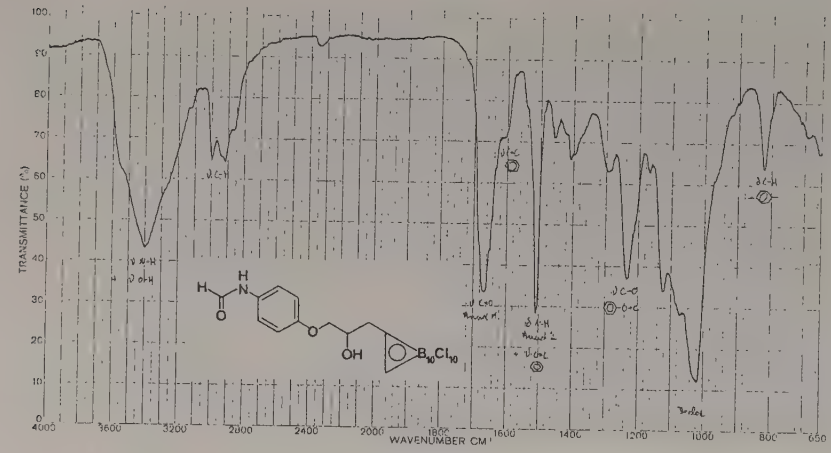
IR-6


TRANSMITTANCE (%)
WAVENUMBER CM
O_2N
OH
$B_{10}Cl_{10}$

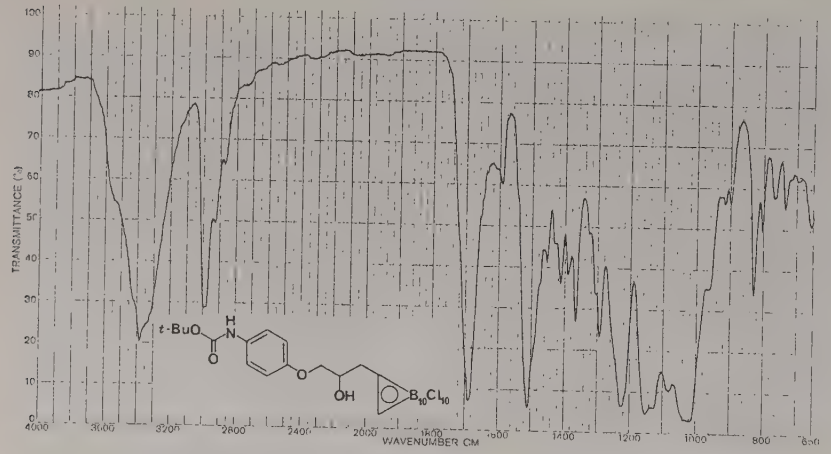
IR-7


NC
OH
$B_{10}Cl_{10}$

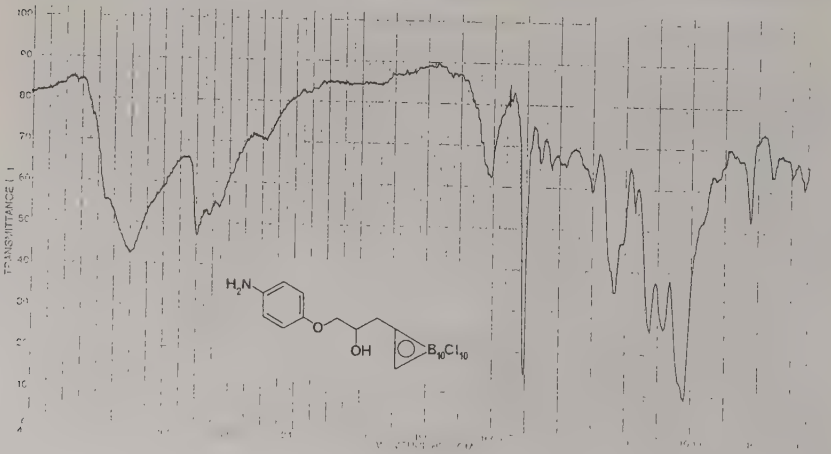
IR-8



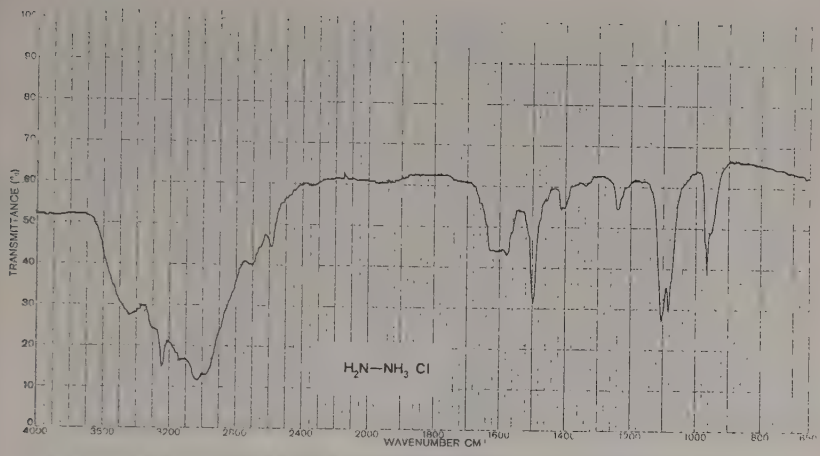
IR-9



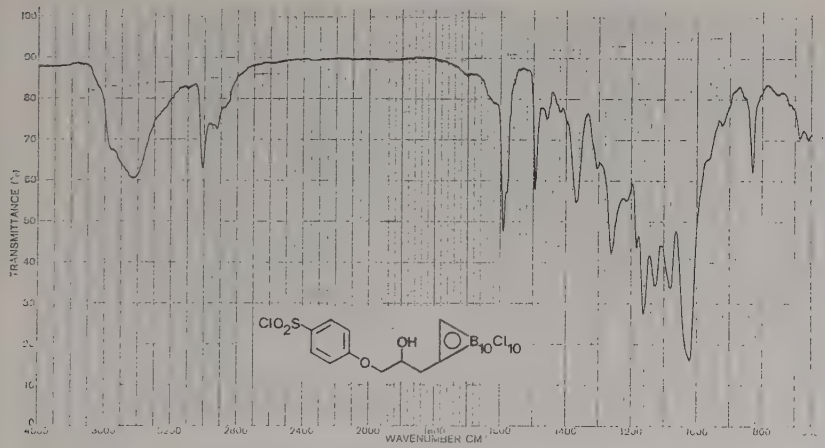
IR-10



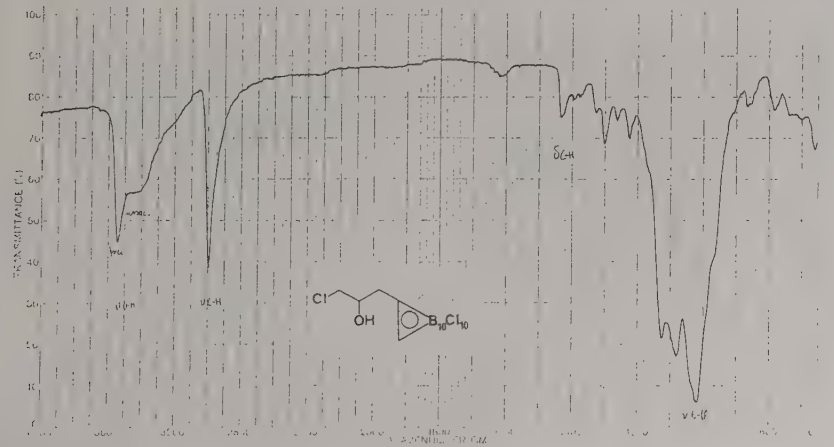
IR-11



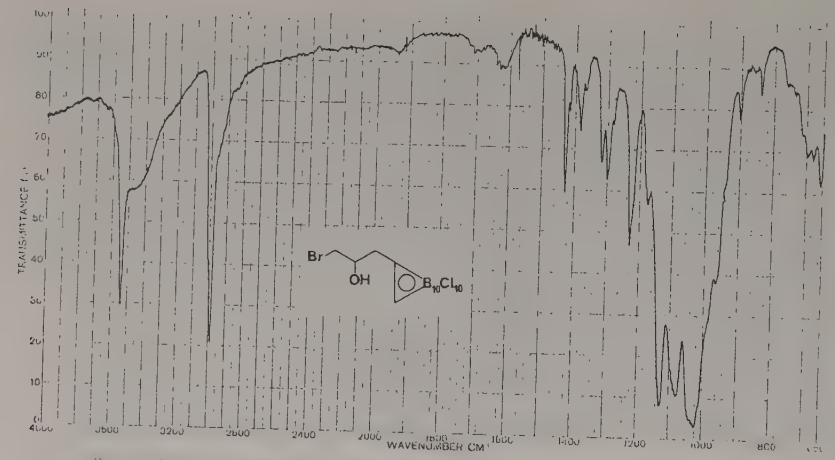
IR-12



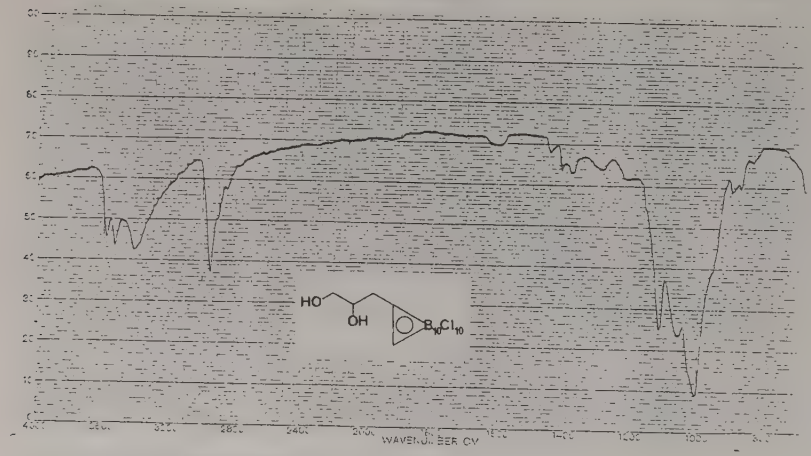
IR-13



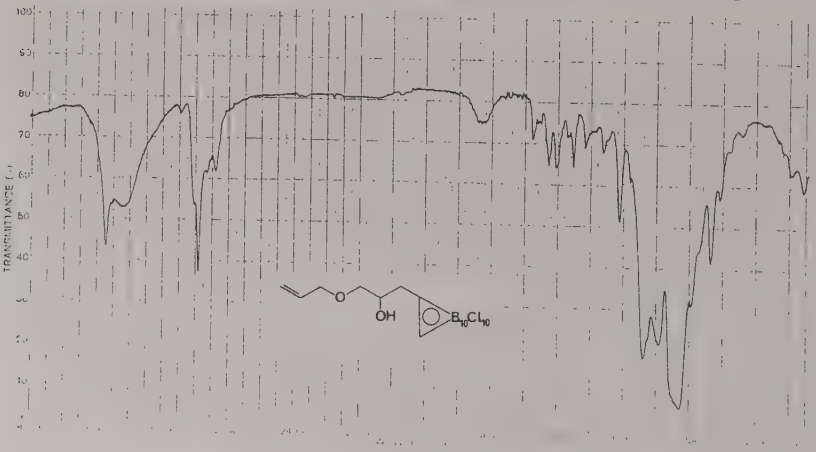
IR-14



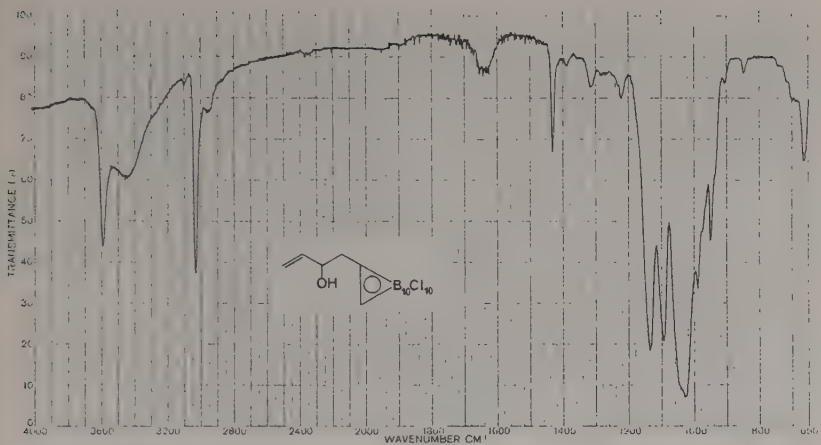
IR-15



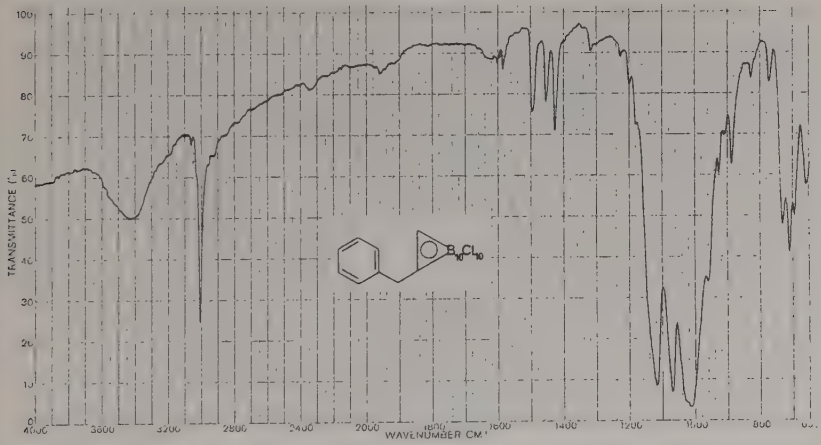
IR-16



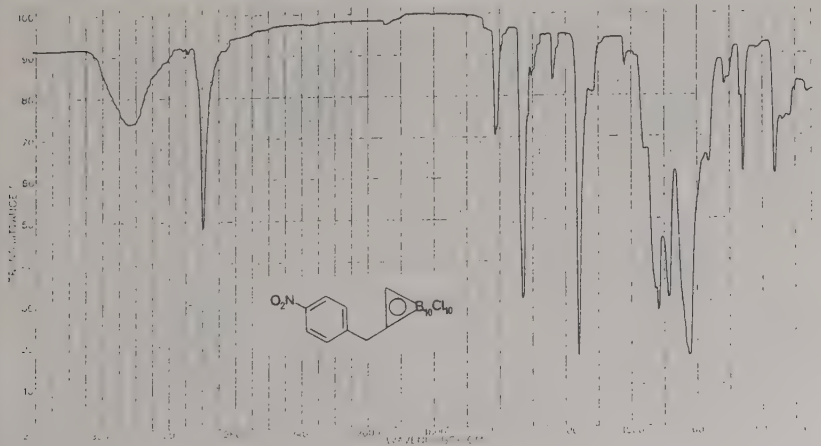
IR-17



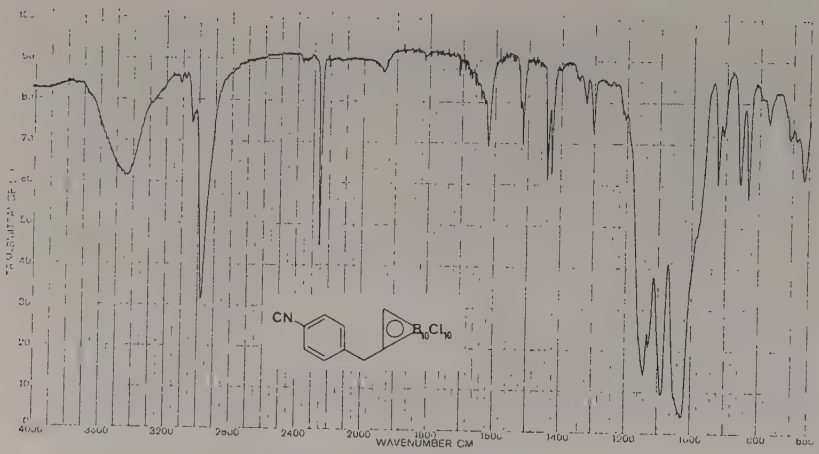
IR-18



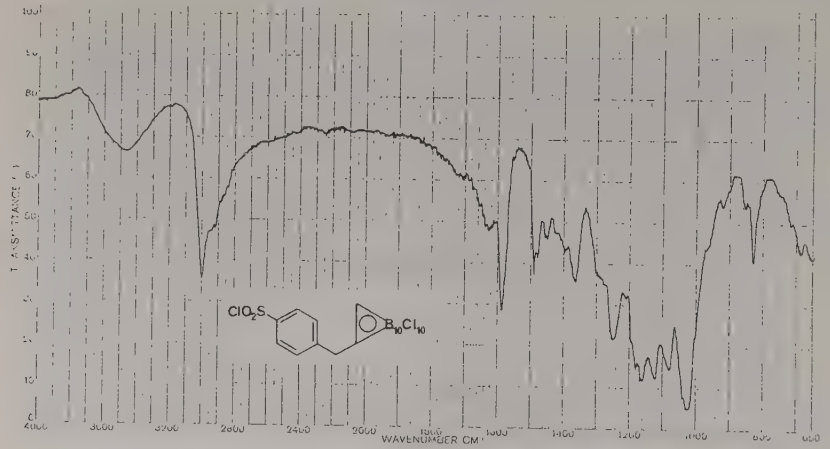
IR-19



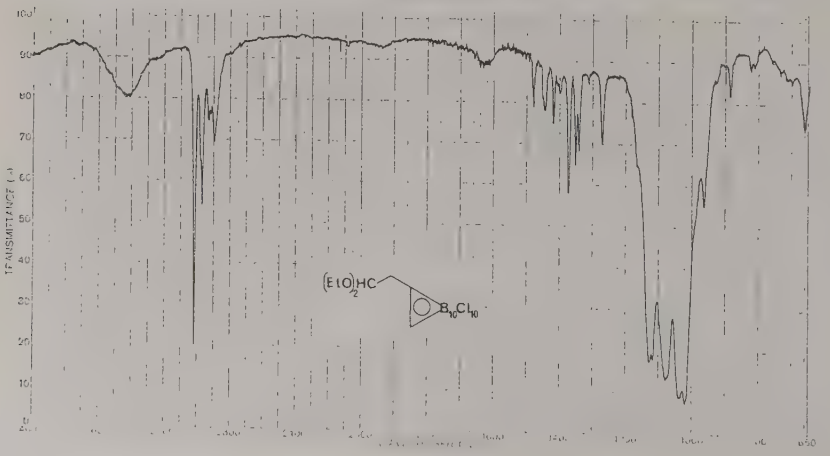
IR-20



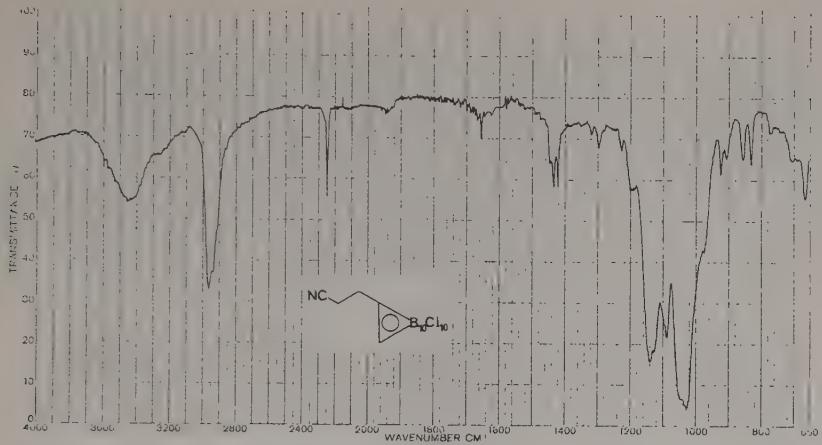
IR-21



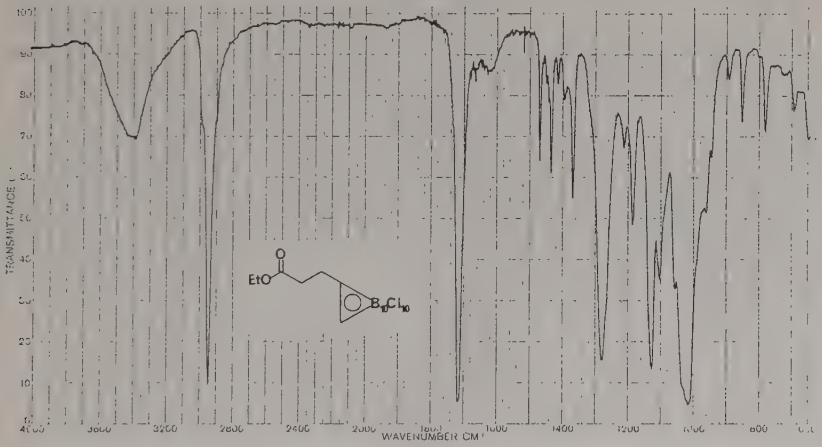
IR-22



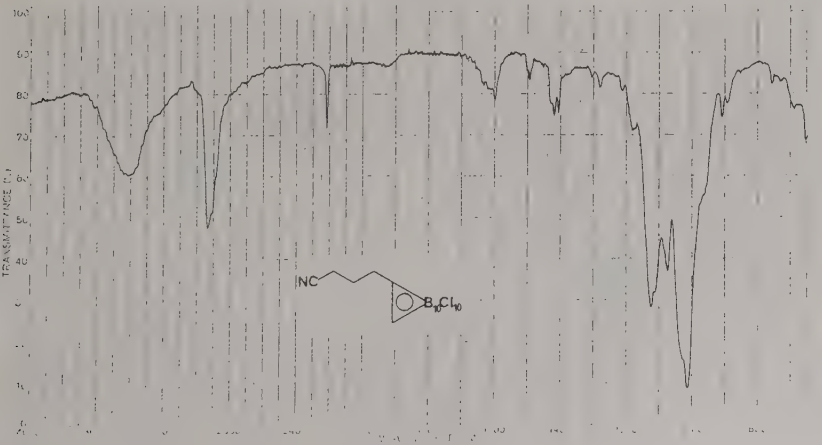
IR-23



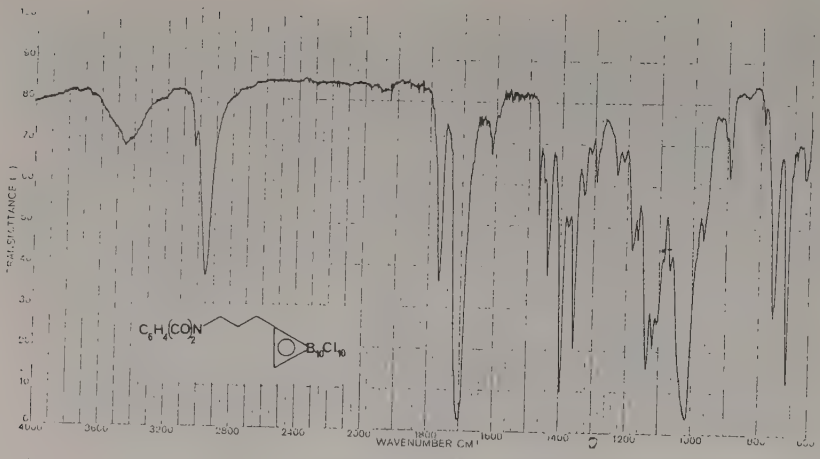
IR-24



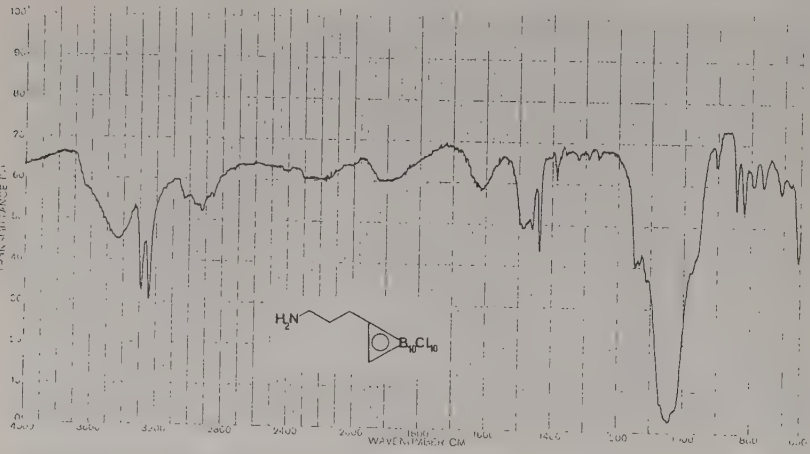
IR-25



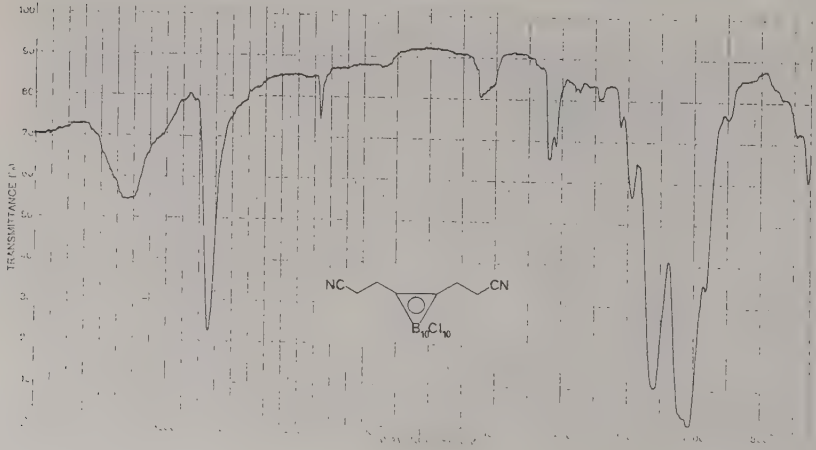
IR-26



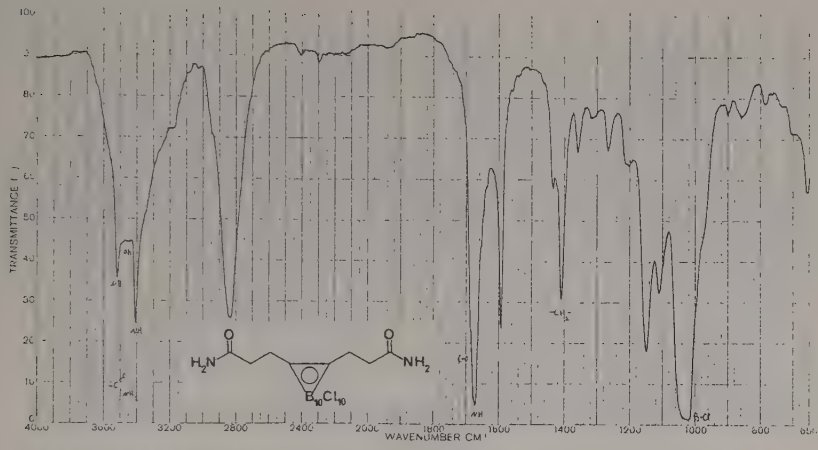
IR-27



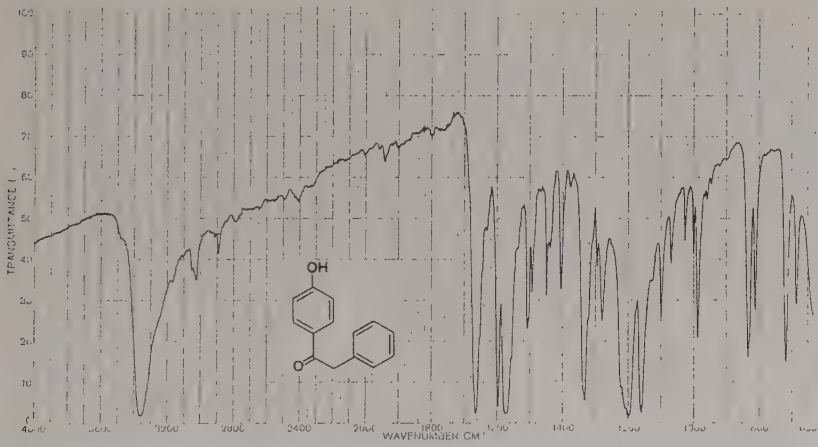
IR-28



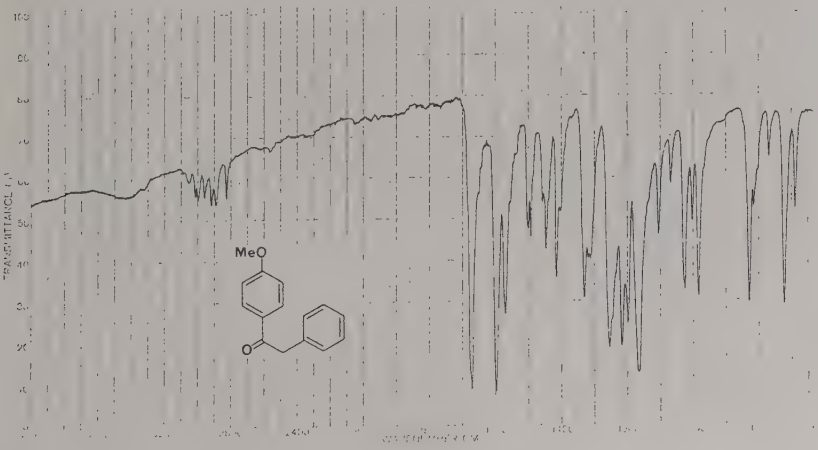
IR-29



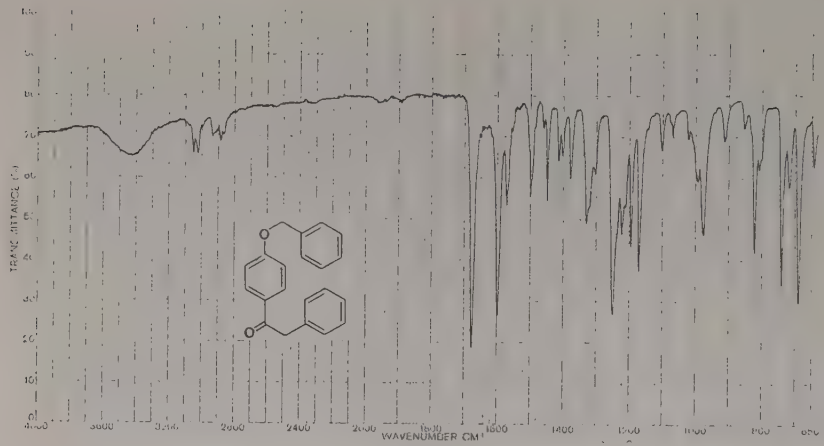
IR-30



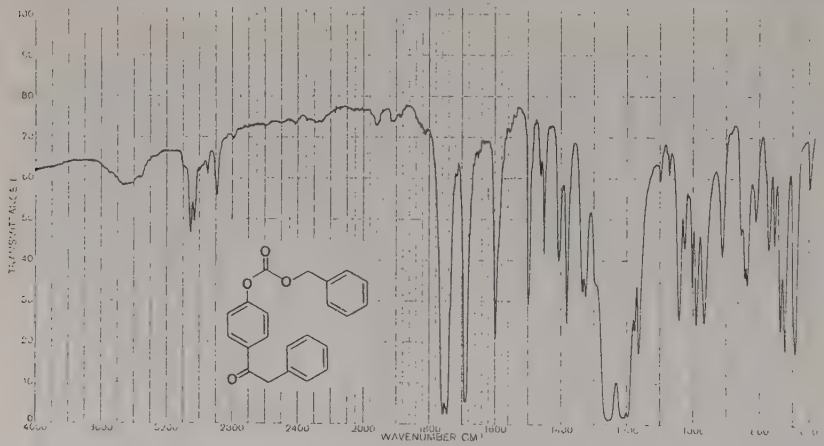
IR-31



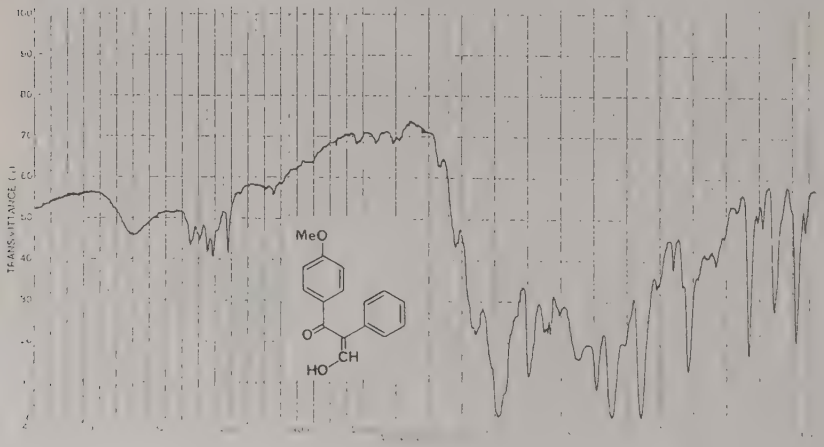
IR-32



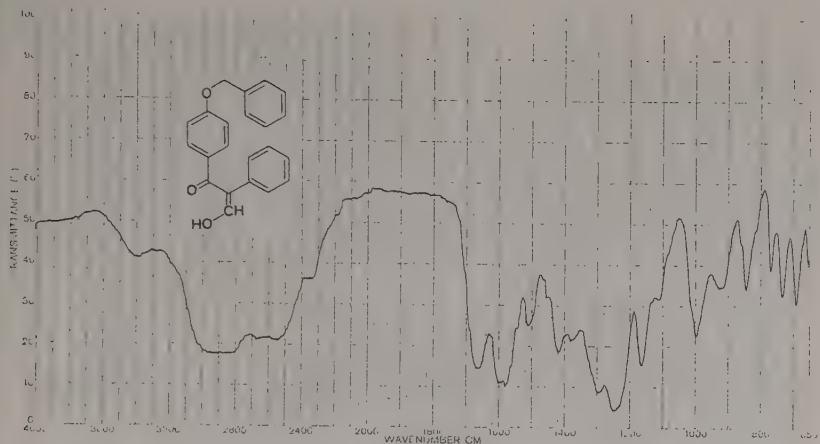
IR-33



IR-34

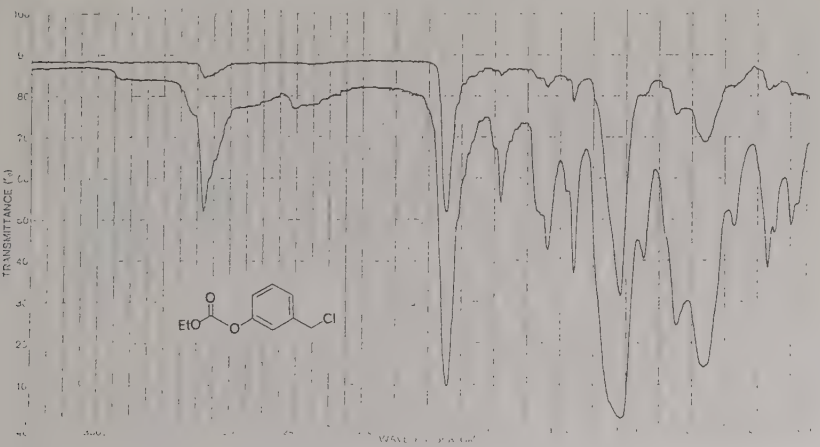


IR-35

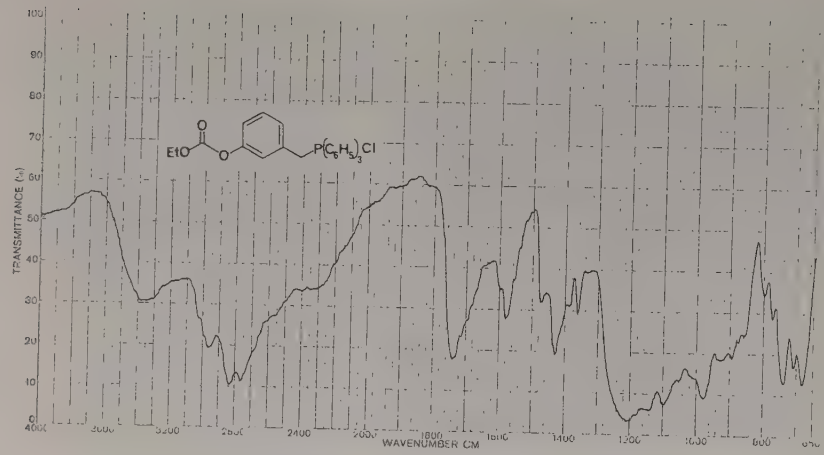


IR-36

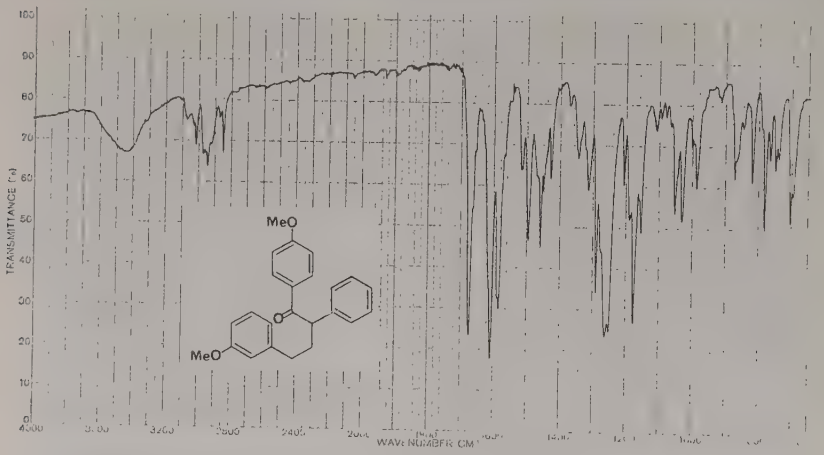
IR-37



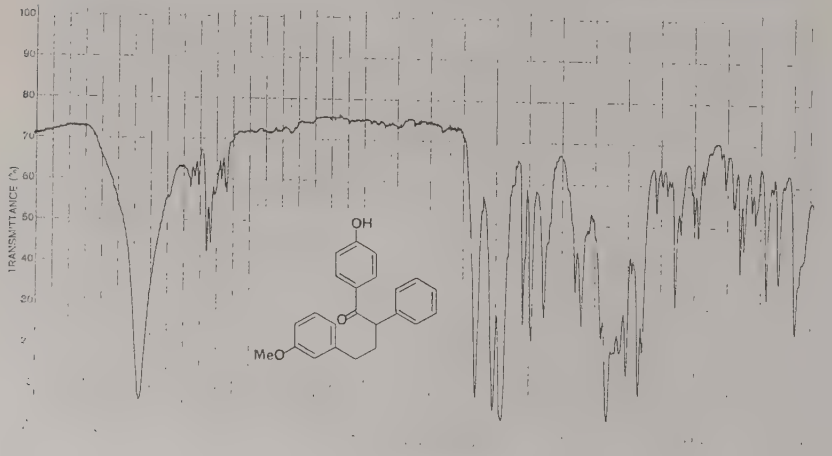
IR-38



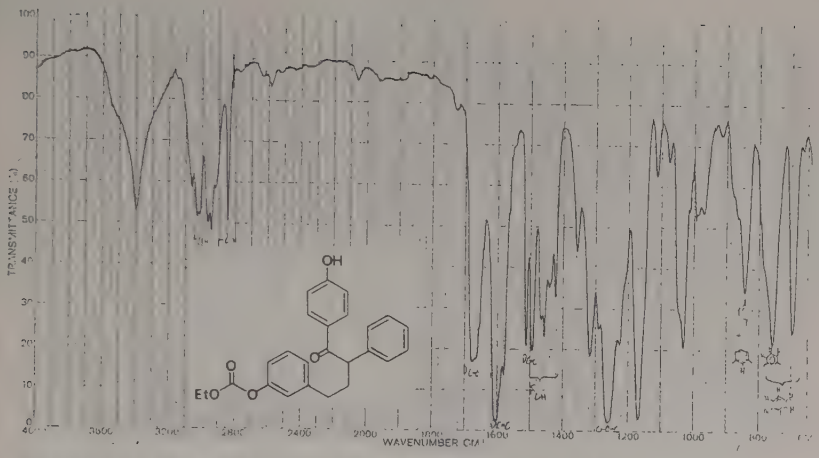
IR-39



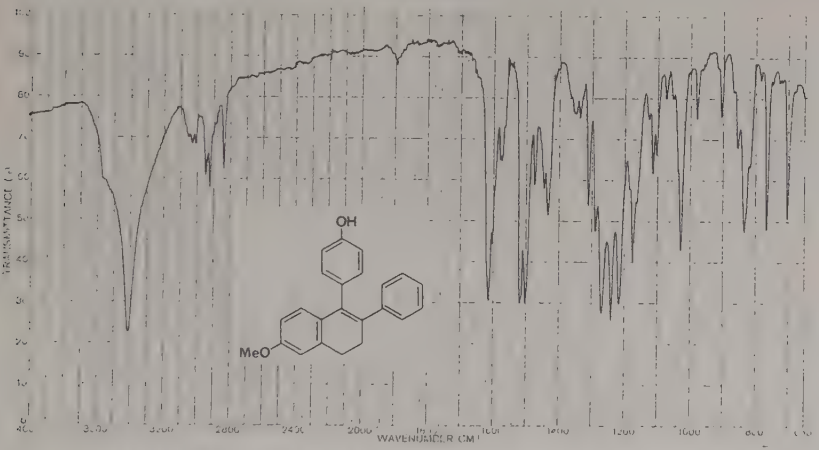
IR-40



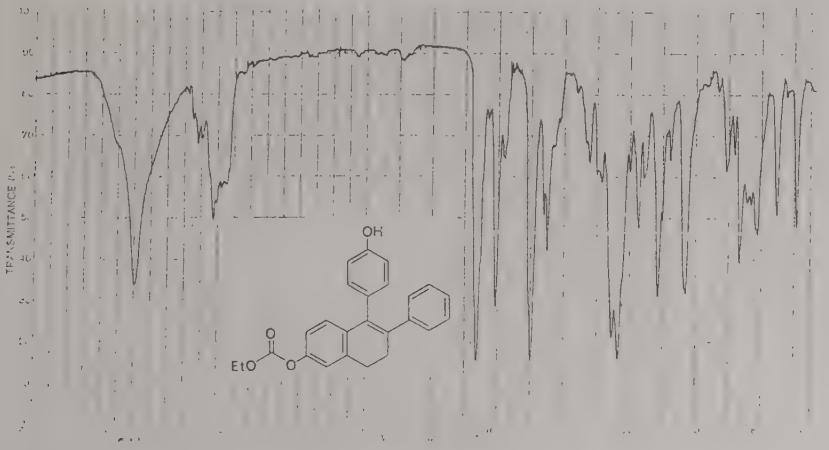
IR-41



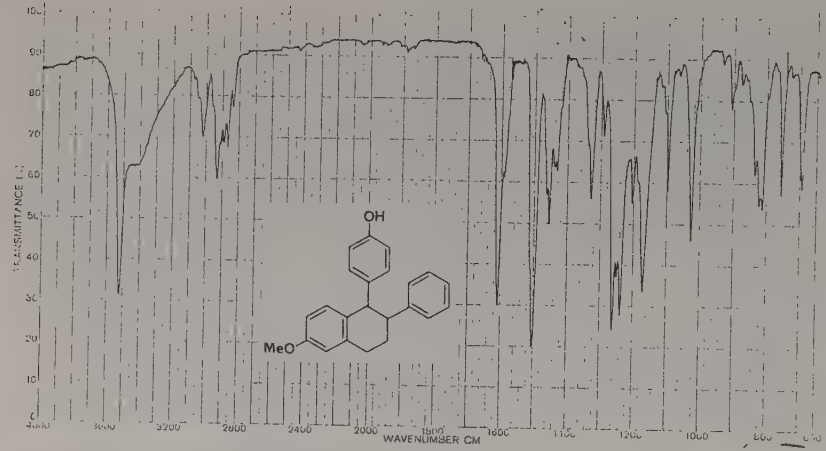
IR-42



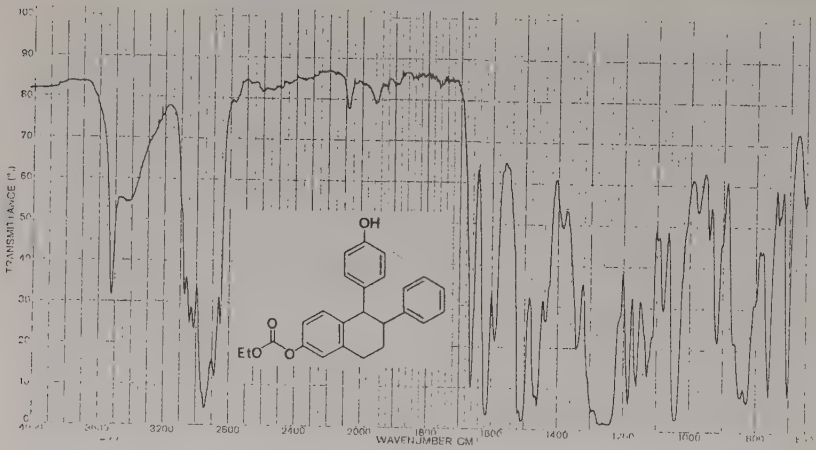
IR-43



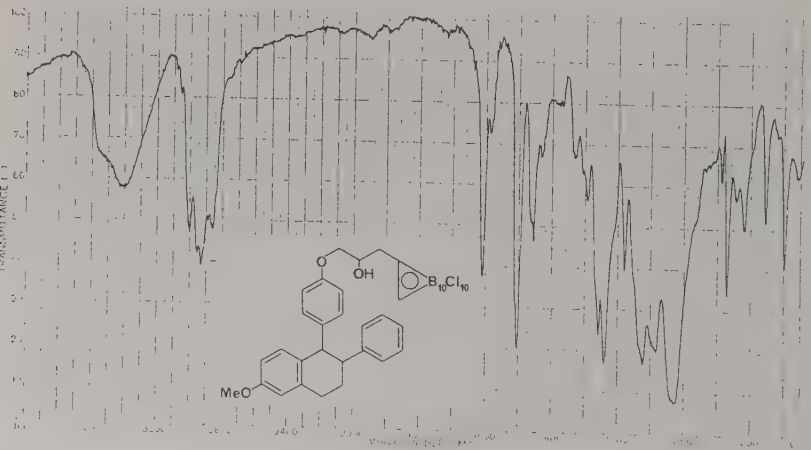
IR-44



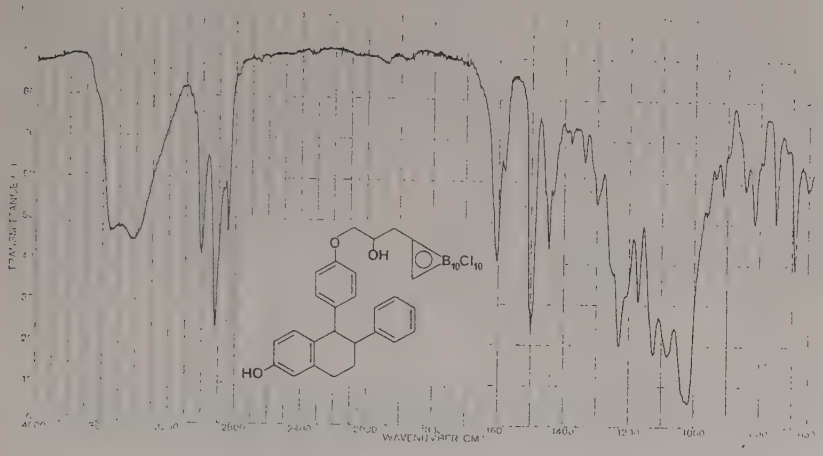
IR-45



IR-46

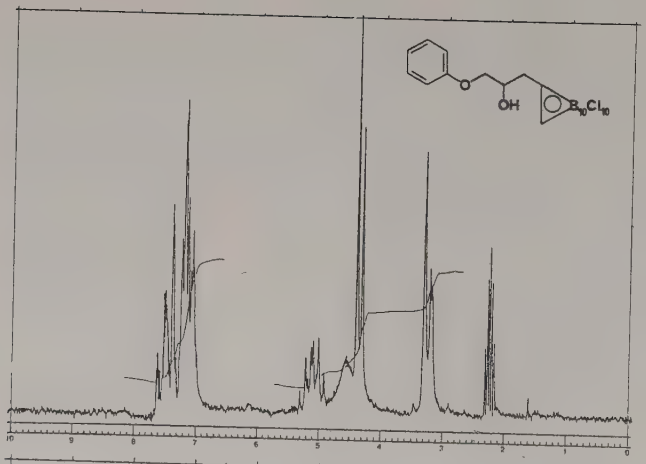


IR-47

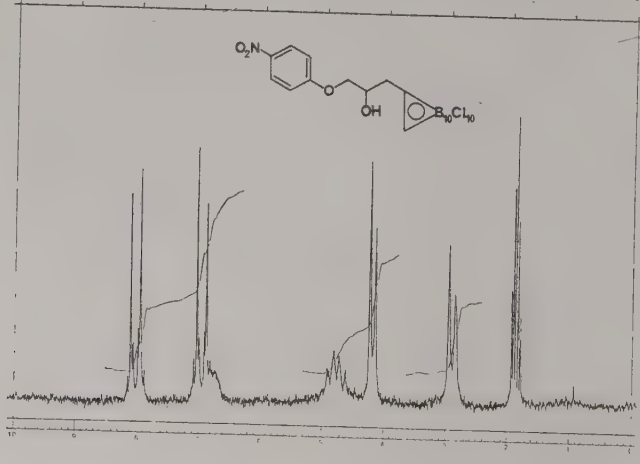


IR-48

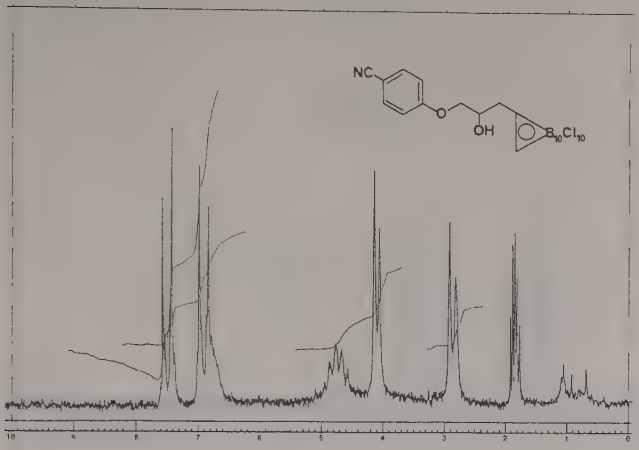
6.5 H-NMR-Spektren



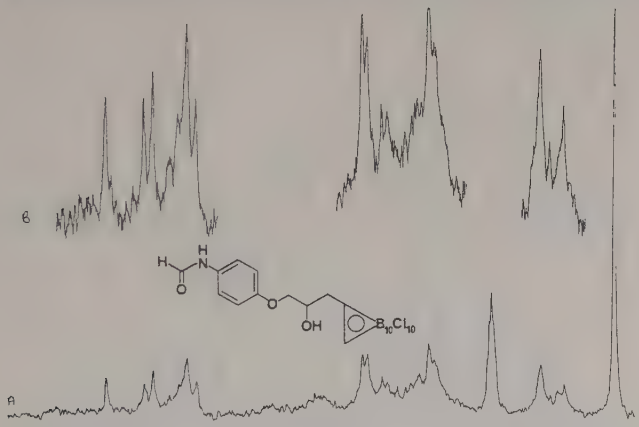
NMR-1



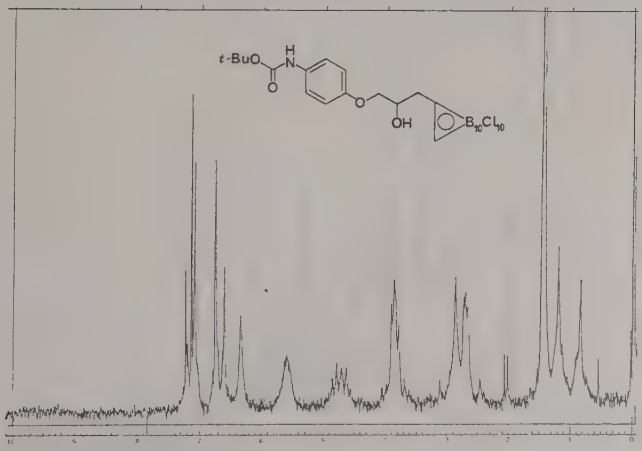
NMR-2



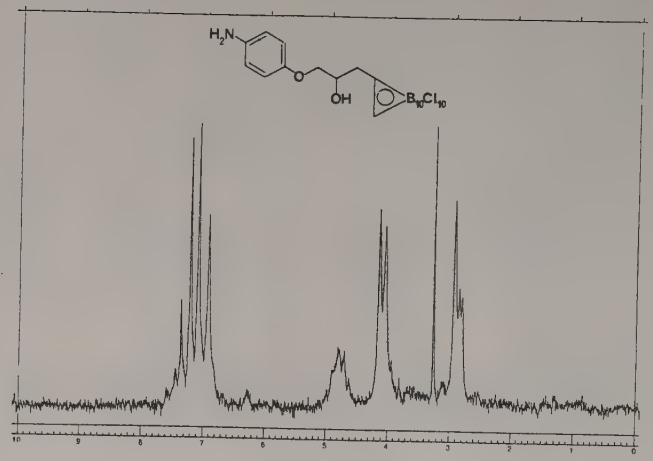
NMR-3



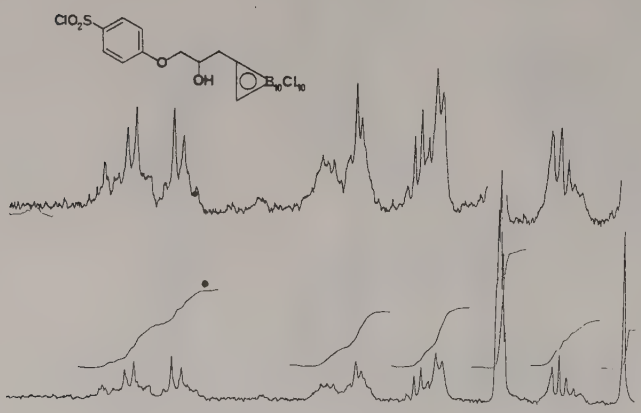
NMR-4



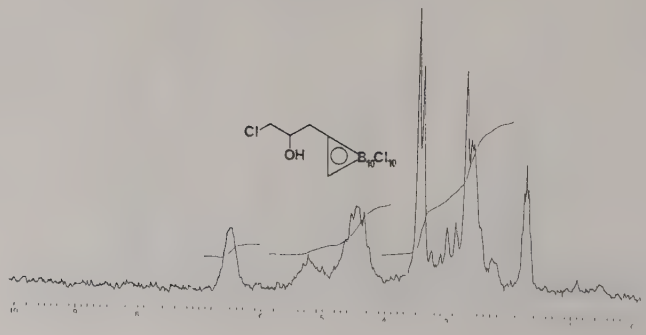
NMR-5



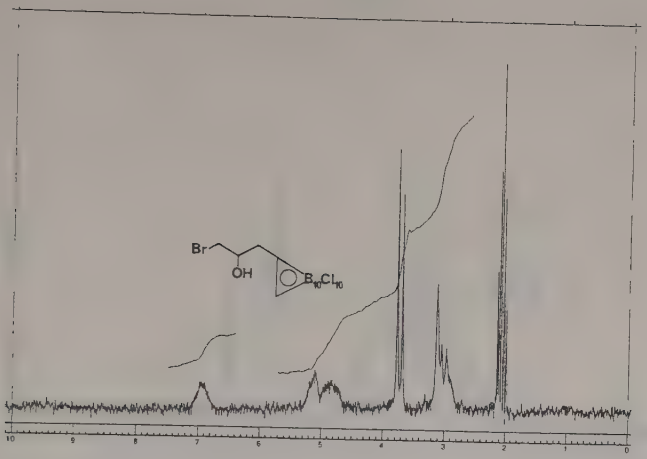
NMR-6



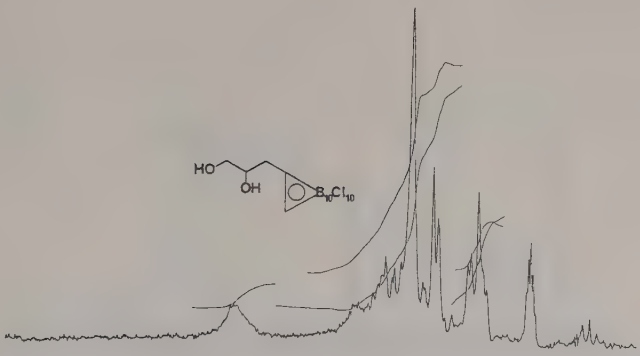
NMR-7



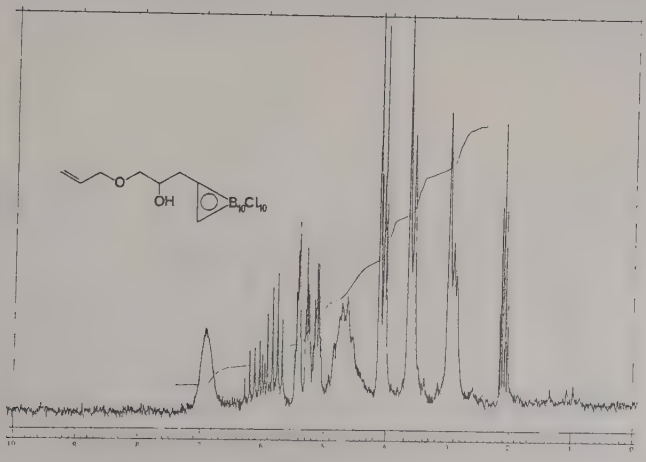
NMR-8



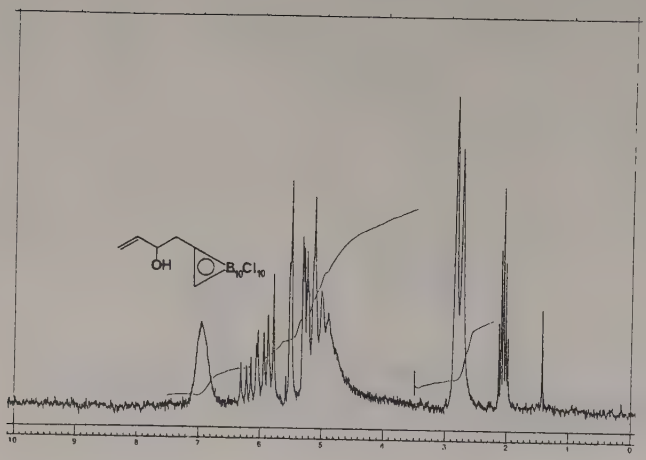
NMR-9



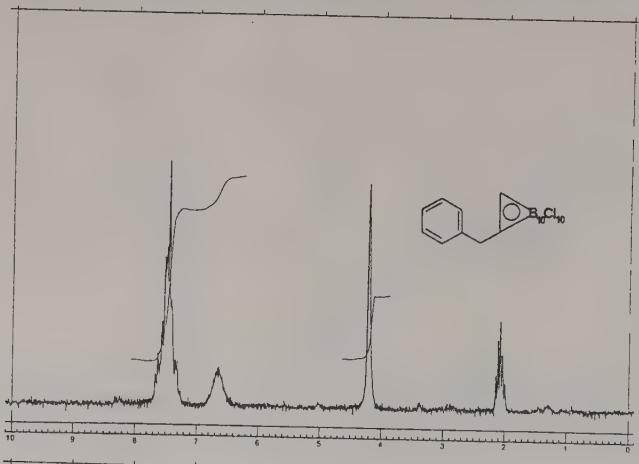
NMR-10



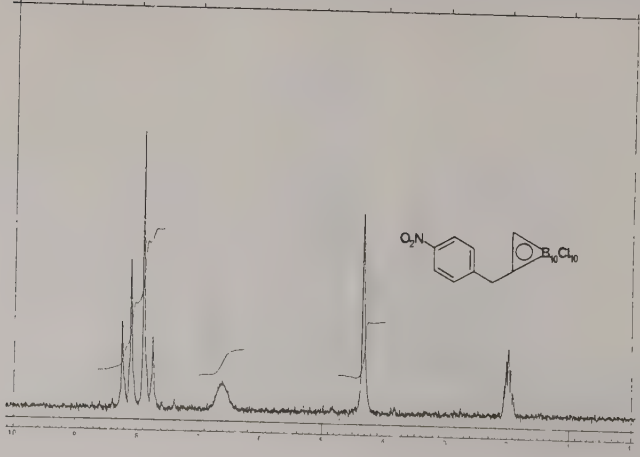
NMR-11



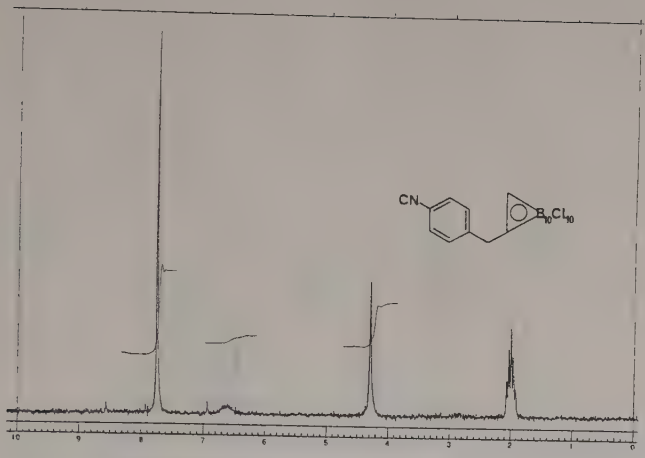
NMR-12



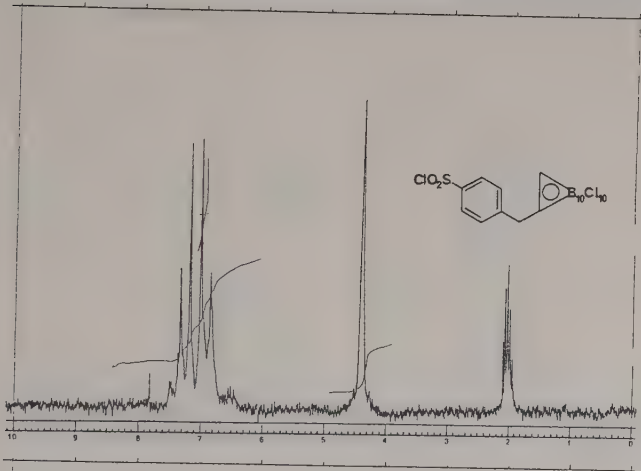
NMR-13



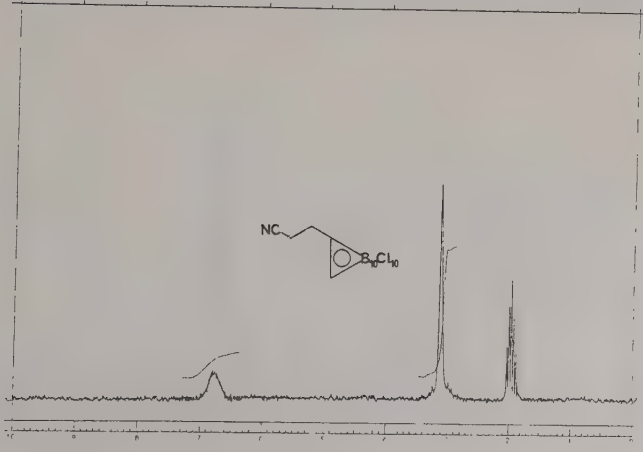
NMR-14



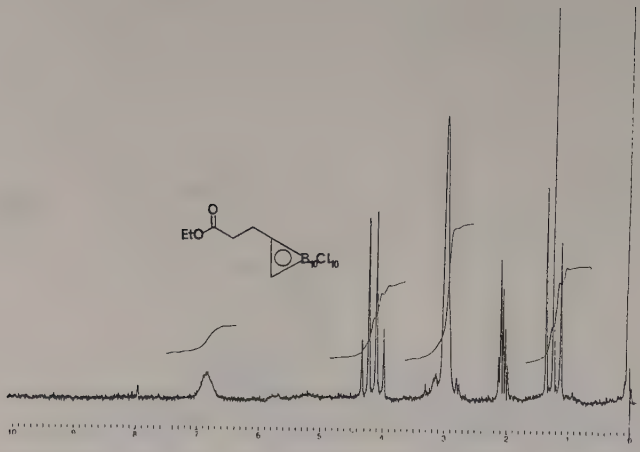
NMR-15



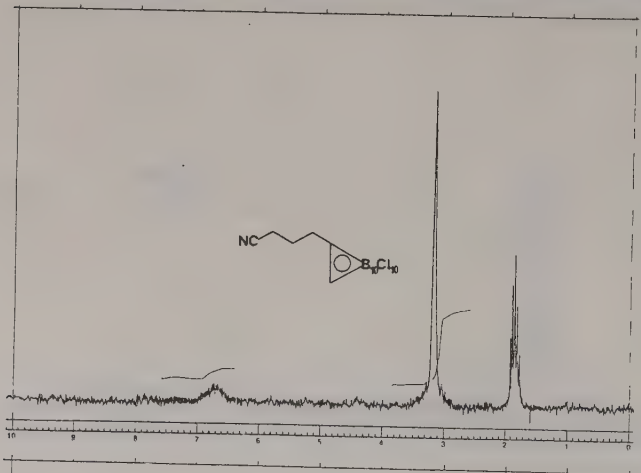
NMR-16



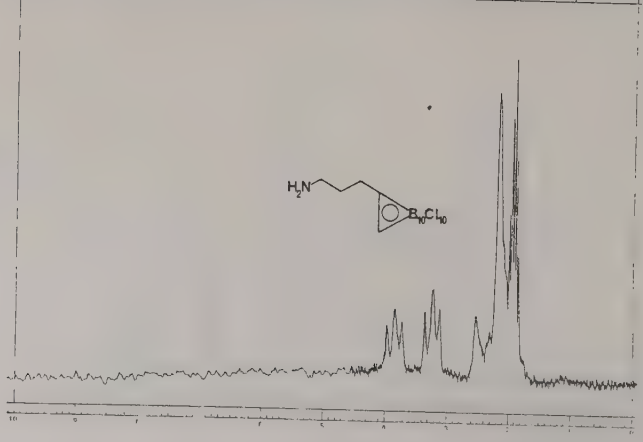
NMR-17



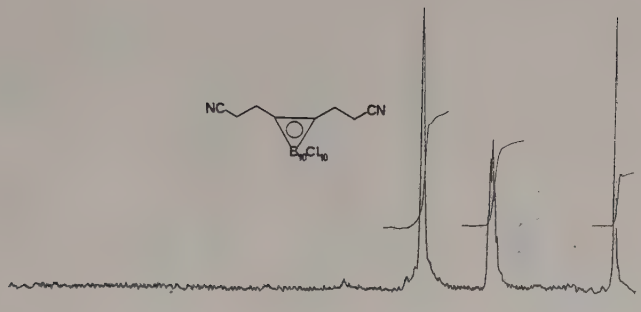
NMR-18



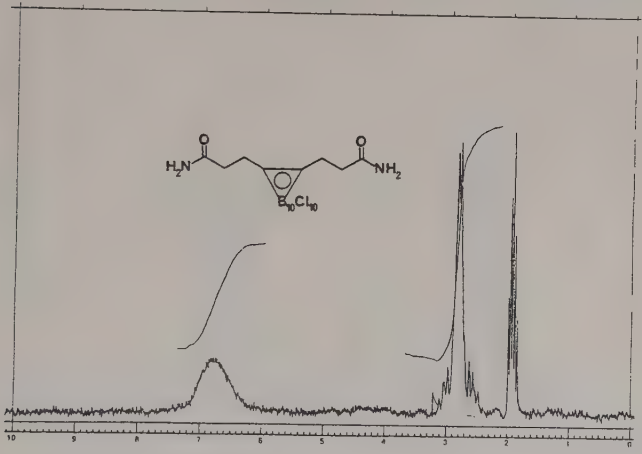
NMR-19



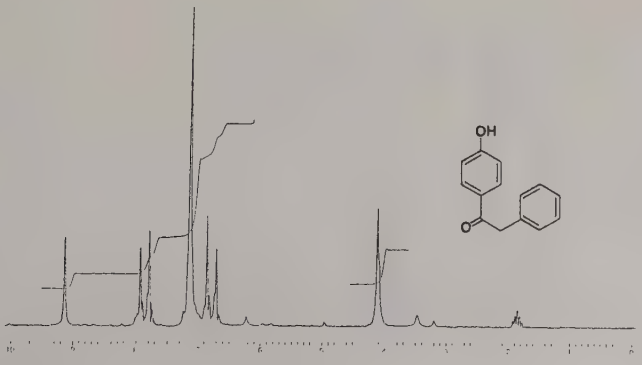
NMR-20



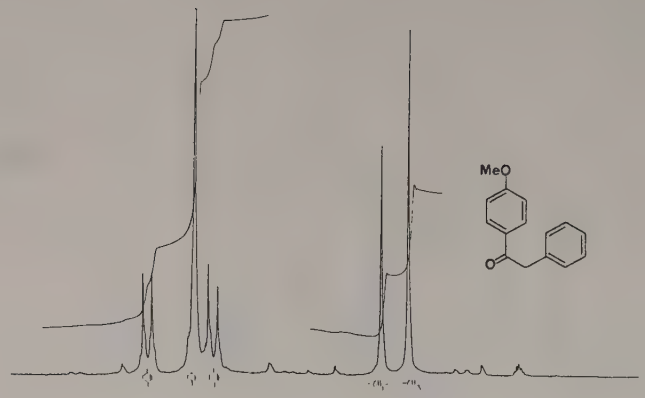
NMR-21



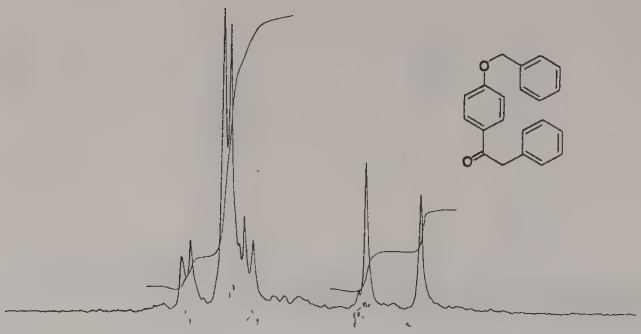
NMR-22



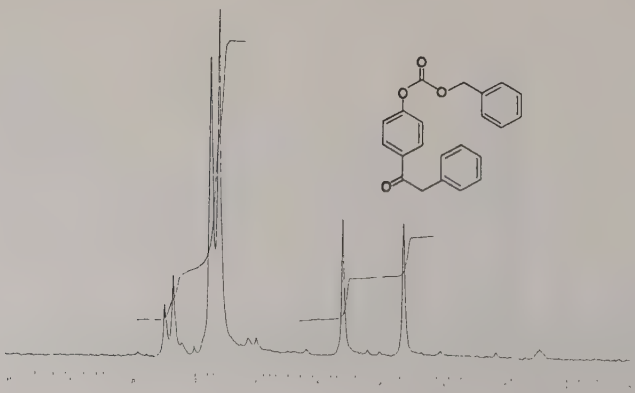
NMR-23



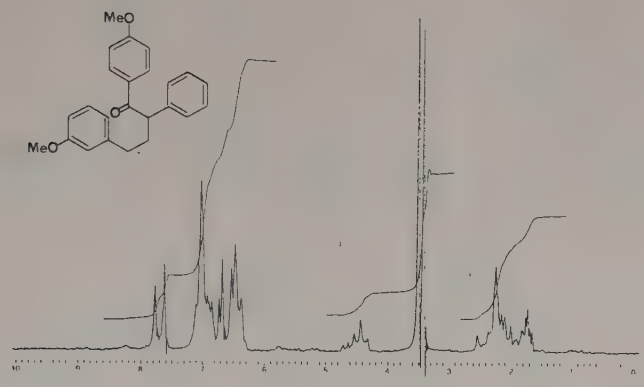
NMR-24



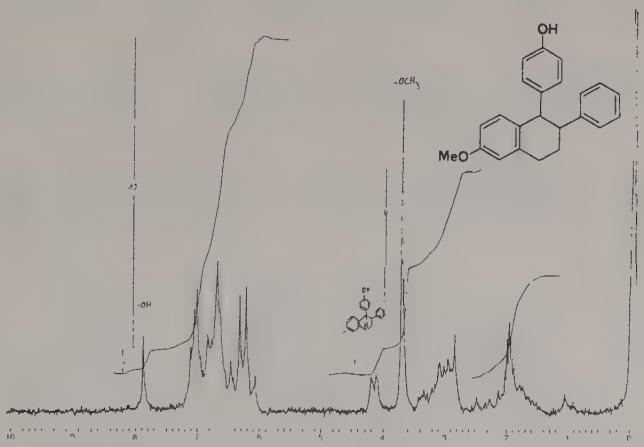
NMR-25



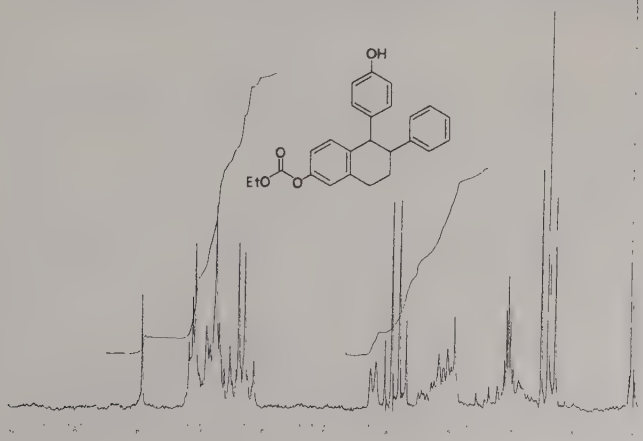
NMR-26



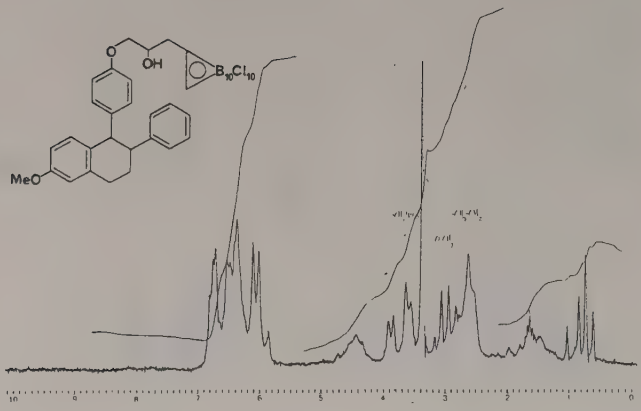
NMR-27



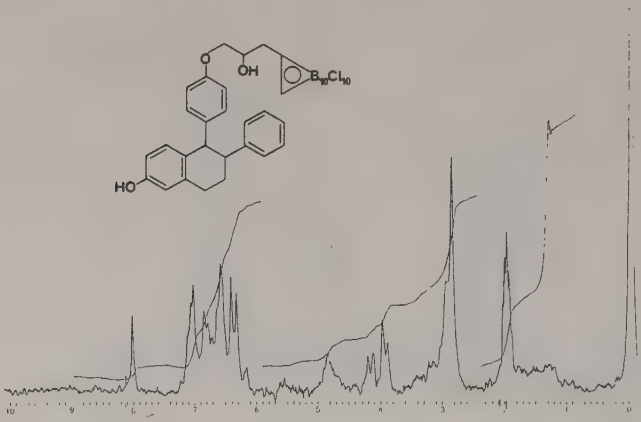
NMR-28



NMR-29



NMR-30



NMR-31

7 Literaturverzeichnis

1) F. ALAM, A.H. SOLOWAY, R.F. BARTH, C.W. JOHNSON und W.E. CAREY; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, Boston

2) B.J. ALLEN; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, Boston

3) J.H. CLARK, H.A. ERIKSSON und J.W. HARDIN; (1976); J. Steroid Biochem., 7, 1039

4) DAHL & CO.; (1903); Chem. Zentralblatt, II, 1227

5) J.J. ELMORE, Jr., D.C. BORG, P. MICCA und D. GABEL; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, Boston

6) L.W. ENGEL, N.A. YOUNG, T.S. TRALKA, M.E. LIPPMAN, S.J. O'BRIEN und M.J. JOYCE; (1978); Can. Res., 38, 3352-64

7) R.G. FAIRCHILD und L.J. GOODMAN; (1966); Phys. Med. Biol., 11, 15-30

8) R.G. FAIRCHILD, K.P. WATTS, D. GREENBERG, S. PACKER, P. SOM und S.J. HANNON; (1980); Int. J. Radiation Oncology, 6, 1450

9) R.G. FAIRCHILD, S. PACKER, D. GREENBERG, P. SOM, A.B. BRILL, I. FAND und W.P. McNALLY; (1982); Can. Res., 42, 5126

10) R.G. FAIRCHILD, D. GREENBERG, K.P. WATTS, S. PACKER, H.L. ATKINS, S.J. HANNON, A.B. BRILL, I. FAND und W.P. McNALLY; (1982); Can. Res., 42, 556-62

11) R.G. FAIRCHILD und V.P. BOND; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, Boston

12) L.E. FARR; (1953); Am. Scientist, 41, 556-71

13) J.A. FIORITI und R.J. SIMS; (1968); J. Chromatog., 32, 761

14) D. GABEL, R.G. FAIRCHILD und B. LARSSON; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, Boston

15) D. GABEL und R. WALCZYNA; (1982); Z. Naturforsch., 37c, 1038-9

16) D. GABEL, R. WALCZYNA, F. WELLMANN, H. RIESENBERG und I. HOCKE; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, Boston

17) D. GABEL, I. HOCKE und W. ELSEN; (1983); Phys. Med. Biol., in Druck

18) D. GABEL und H. RIESENBERG; (1984); unveröffentlichte Arbeiten

19) R. GEIGER, G. JÄGER, A. VOLK und W. SIEDEL; (1968); Chem. Ber., 101, 2189

20) H.E. HADD; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, Boston

21) H. HATANAKA; (1975); J. Neurol., 209, 81-94

22) R.C. HAUSHALTER und R.W. RUDOLPH; (1978); J. Am. Chem. Soc., 100, 4628-9

23) M.F. HAWTHORNE, R.J. WIERSEMA und M. TAKASUGI; (1972); J. Med. Chem., 15, 449-52

24) J.R. HAYES, E.A. RORKE, D.W. ROBERTSON, B.S. KATZENELLENBOGEN und J.A. KATZENELLENBOGEN; (1981); Endo., 108, 164-72

25) O. HECHTER; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, Boston

26) W.R. HERTLER und E.J. COREY; (1958); J. Org. Chem., 23, 1221

27) F. HETZEL; (1983); Int. J. Rad. Oncol. Biology-Physics, 9, 118

28) K.B. HORWITZ und W.L. McGUIRE; (1978); J. Biol. Chem., 253, 8185-91

29) K.B. HORWITZ, D.T. ZAWA, A.K. THILAJAR, E.M. JENSEN und W.L. McGUIRE; (1978); Can. Res., 38, 2434-7

30) M. ICHIHASHI, T. NAKANISHI und Y. MISHIMA; (1978); J. Radiation Res., 19, 52

31) H. JAHN; (1959); Plaste und Kautschuk, 6, 583-7

32) P.W. JUNGBLUT, A. HUGHES, E. KALLWEIT, I. MASCHLER, F. PARL, W. SIERRALTA, P.I. SZENDRO und R.K. WAGNER; (1979); J. Steroid Biochem., 11, 273-8

33) S.B. KAHL und M.E. WOLFF; (1980); 2nd Chem. Congress, Las Vegas

34) S.B. KAHL; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Capture Therapy, Boston

35) A.V. KAZANTSEV und L.E. KITOVCHENKO; (1970); Zh. Obshch. Khim., 40, 2768

36) T. KOBAYASHI und K. KANDA; (1982); Rad. Res., 91, 77-94

37) P.G. KRUGER; (1940); Proc. Natl. Acad. Sci. U.S., 26, 181-92

38) B. LARSSON, D. GABEL und H.G. BÖRNER; (1983); Phys. Med. Biol., in Druck

39) D. LEDNICER, D.W. EMMERT, S.C. LYSTER und G.W. DUNCAN; (1969); J. Med. Chem., 12, 881-5

40) L.A. LEITES, N.A. OGORODNIKOWA und L.I. ZAKHARKIN; (1969); J. Organometal. Chem., 15, 287-93

41) G.L. LOCHER; (1936); Am. J. Roentgenol. Radium Ther., 36, 1-13

42) H. LOHMANN; (1939); Z. Ang. Chem, 52, 407

43) A.G. MALLINGER, E.L. JOZWIAK und J.C. CARTER; (1972); Can. Res., 32, 1947-50

44) Y. MICHIMA; (1976); Pigment Cell, 2, 394-6

45) Y. MICHIMA, M. ICHIHASHI, M. TSUJI, M. UEDA, T. NAKAGAWA und T. SUZUKI; (1983); 1st Int. Symp. on Neutron Captute Therapy, Boston

46) T. NAKAGAWA und K. AONO; (1976); Chem. Pharm. Bull., 24, 778-81

47) T. NAKANISHI, M. ICHIHASHI, Y. MICHIMA, T. MATSUZAWA und H. KUKUDA; (1980); Int. J. Radiat. Biol., 37, 573-80

48) ORGANIKUM; (1973); VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin

49) B.G. OVERELL und V. PETROV; (1955); J. Chem. Soc., 232

50) T.S. RUH und L.J. BAUDENDISTEL; (1978); Endo., 102, 1838-46

51) T.S. RUH und M.F. RUH; (1974); Steroids, 24, 209

52) R.F. SHINAZI und W.H. PRUSOFF; (1978); Tetrahedron Letters, 50, 4981-4

53) R.L. SNEATH, Jr., A.H. SOLOWAY und A.S. DEY; (1974); J. Med. Chem., 17, 796-9

54) H.R. SNYDER, A.J. REEDY und J. LENNARZ; (1957); J. Am. Chem. Soc., 80, 835-8

55) A.H. SOLOWAY; (1970); Radionuclide Applications in Neurology and Neurosurgerey, Springfield, Illinois, 301-12

56) A.H. SOLOWAY, H. HATANAKA und M.A. DAVIS; (1967); J. Med. Chem., 10, 714-7

57) B.F. SPIELVOGEL; (1980); Boron Chemistry, Pergamon Press, New York, 119-29

58) F.H. SWEET; (1981); Steroids; 37, 223-37

59) W.H. SWEET; (1951); Trans. Am. Neurol. Assoc., 76, 60-3

60) W.H. SWEET, A.H. SOLOWAY und G.L. BROWNELL; (1963); Acta Radiol., 1, 114-21

61) T. TATEE, K.E. CARLSON, J.A. KATZENELLENBOGEN, D.W. ROBERTSON und B.S. KATZENELLENBOGEN; (1979); J. Med. Chem., 22, 1509-17

62) L. TERENIUS; (1970); Acta Endocrinol. (Kbh)., 64, 47

63) E.I. TOLPIN, G.R. WELLUM, F.C. DOHAN, Jr., P.L. KORNBLITH und R.G. ZAMENHOF; (1975); Oncology, 32, 223-46

64) I. UGI; (1971); Isonitrile Chemistry, Academic Press, New York and London

65) I. UGI und R. MEYR; (1960); Chem. Ber., 93, 239-248

66) S. WEISL; (1905); Monatshefte f. Chem., 26, 986

67) P.A. ZAHL und F.S. COOPER; (1941); Radiology, 37, 673-82

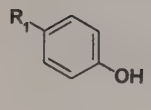
68) P.A. ZAHL, F.S. COOPER und J.R. DUNNING; (1940); Proc. Natl. Acad. Sci. U.S., 26, 589-98

69) L.I. ZAKHARKIN und N.A. OGORODNIKOWA; (1966); Bull. Acad, Sci. USSR, Div. Chem. Sci., 314-6

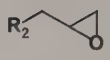
70) L.I. ZAKHARKIN und N.A. OGORODNIKOWA; (1968); J. Organomet. Chem., 12, 13-22

71) L.I. ZAKHARKIN, V.I. STANKO und A.I. KLIMOVA; (1964); Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci., 314-7

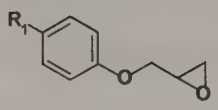
8 Formelverzeichnis



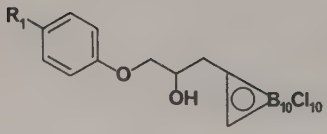
1



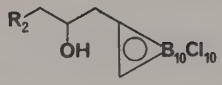
2



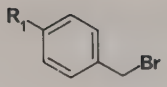
3



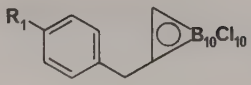
4



5



6



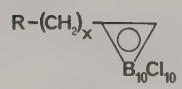
7

	R_1
a	H
b	NO_2
c	CN
d	NHCHO
e	NHCOO-*t*-Bu
f	NH_2
g	CH_2-NH_2
h	SO_2Cl
i	$\dot{N}\equiv\bar{C}$

	R_2
j	Cl
k	Br
l	OH
m	$OCH_2CH=CH_2$
n	$OCH_2\overline{CH-CH_2-O}$

$R-(CH_2)_x-Br$

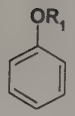
8-x



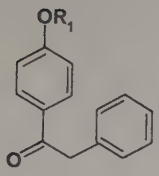
9-x

	R
a	OH
b	Br
c	CN
d	NH_2
e	COOEt
f	$CH(OEt)_2$

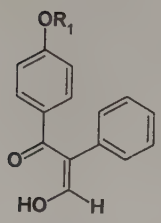
	R
g	CHO
h	$N(CO)_2$-o-C_6H_4
i	$CH=CH_2$
j	$\overline{CH-CH_2-O}$
k	$CONH_2$



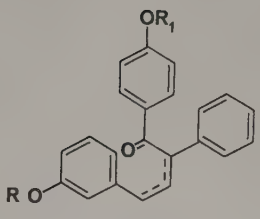
11



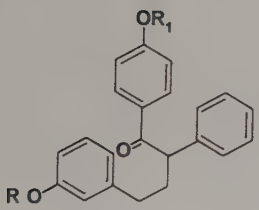
12



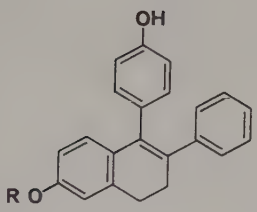
13



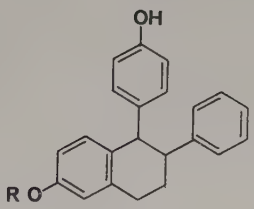
R-14



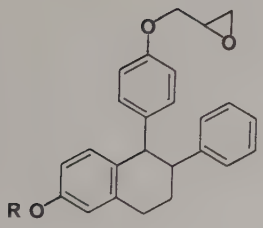
R-15



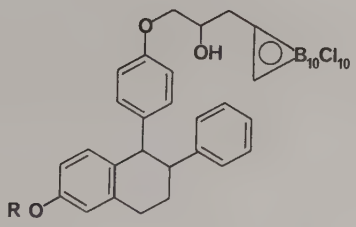
R-16



R-17



R-18



R-19

	R_1
a	H
b	CH_3
c	CH_2-C_6H_5
d	COO-CH_2-C_6H_5

R
H
Me
EtOOC

LEBENSLAUF

19. 05. 1952	Geboren in Oldenburg/Oldenbg als Sohn des Holzkaufmanns Georg Wellmann und seiner Ehefrau Marie, geb. Grohmann
April 1958	Einschulung in die Findorff-Schule Osterholz-Scharmbeck
April 1962	Besuch des Gymnasiums in Osterholz-Scharmbeck
25. 05. 1970	Abitur
08. 06. 1970 - 11. 09. 1970	Praktikantentätigkeit als Probennehmer bei den Klöckner-Werken AG, Bremen
01. 10. 1970 - 30. 09. 1972	Wehrdienst
Okt. 1972	Aufnahme des Chemie-Studiums an der Technischen Universität Clausthal-Zellerfeld
27. 07. 1978	Eheschließung mit der Krankenschwester Angela Wellmann, geb. Drazewski
18. 08. 1980 - 11. 03. 1981	Tätigkeit als Meßhelfer bei den Harzwasserwerken, Hildesheim
04. 08. 1981	Diplom-Prüfung
Nov. 1981	Aufnahme der Promotionstätigkeit an der Universität Bremen